سلسلة علم الكيمياء الحيوية

كيمياء النظام البيولوجي

عناصر، نشويات، دهون، بروتينات



الدكتور
ناجي باير بطاينة
الجامعة الأردنية

زهران للنشر

كيمياء النظام البيولوجي

سلسلة علم الكيمياء الحيوية

كيمياء النظام البيولوجي

عناصر- نشويات- دهون- بروتينات

سلسلة علم الكيمياء الحيوية

كيمياء النظام البيولوجي

عناصر - نشويات - دهون - بروتينات

الدكتور

ناجي باير بطاينة

الجامعة الأردنية

الطبعة الأولى

1434 هـ - 2013 م

المملكة الأردنية الهاشمية

رقم الإيداع لدى دائرة المكتبة الوطنية

2013م

بطاينة، ناجي باير

كيمياء النظام البيولوجي/ ناجي باير بطاينة.- عمان: دار زهران للنشر والتوزيع، 2012.

(   ) ص.

ر.أ. :

الواصفات: الكيمياء// البيولوجيا/

❖ يتحمل المؤلف كامل المسؤولية القانونية عن محتوى مصنفه ولا يعبر هذا المصنف عن رأي دائرة المكتبة الوطنية أو أي جهة حكومية أخرى.

ISBN 978-9957-88-068-2 (ردمك)

المتخصصون في الكتاب الجامعي الأكاديمي العربي والأجنبي

دار زهران للنشر والتوزيع

تلفاكس : 5331289 – 6 – 962+، ص.ب 1170 عمان 11941 الأردن

E-mail : Zahran.publishers@gmail.com
www.darzahran.net

بسم الله الرحمن الرحيم

قال تعالـــى:

{اقرأ باسم ربك الذي خلق • خلق الإنسان
من علق • اقرأ وربك الأكرم الذي علم بالقلم
علم الإنسان ما لم يعلم }

صدق الله العظيم

المقدمة العامة

تهدف هذه السلسلة من الكتب إفادة الطلبة الذين يدرسون مادة الكيمياء الحيوية كمادة أساسية وكمادة متقدمة. والطالب المستخدم لهذه السلسلة يجب أن يكون ملماً بأساسيات علوم الكيمياء والفيزياء والرياضيات. ومع هذا قمت بتلخيص ما هو ضروري من هذه العلوم حيث دعت الحاجة لذلك . وهذه السلسلة هي محصلة خبرة طويلة في تدريس مادة الكيمياء الحيوية لطلاب الدراسات الدنيا والعليا في كلية العلوم في الجامعة الأردنية. والهدف منها هو وضع مقدمة في مبادئ علم الكيمياء الحيوية كدليل للطالب في كلية العلوم والكليات العلمية الأخرى مع متابعة المستجدات في هذا العلم قدر الإمكان. وليتمكن الطالب من استيعاب ومعرفة الأفكار الأساسية والإلمام بمفردات هذا العلم النامي بسرعة مذهلة.

ويمكن تلخيص هذه المفاهيم الأساسية بالآتي :

1- تنظيم العوامل البيئية من رقم درجة الحموضة pH ودرجة الحرارة وأهمية الضوء في النظام البيولوجي وطرق عزل المركبات من مصادرها البيولوجية. وكان هذا موضوع الكتاب الأول الذي تم نشره .

2 – كيمياء مكونات المادة الحية وتشمل وحدات البناء البيولوجية الأساسية أو الأولية من ذرات وجزيئات صغيرة (Building blocks or Monomers) وجزيئات كبيرة Macromolecules مثل عديدة وحدات البناء Polymers. كما وتشمل العلاقة بين البناء الكيميائي والوظيفة البيولوجية Structure – Function Relationship والتداخلات اللازمة بين هذه المكونات لوجود واستمرار الحياة . وهو موضوع هذا الكتاب وهو الثاني.

- كيمياء الإنزيمات والبروتينات .

4- تحولات الطاقة واستعمالاتها في النظام البيولوجي (الطاقة الحيوية Bioenergetics).

5- الأيض Metabolism بنوعيه البناء Anabolism والهدم Catabolism. ويشمل مجمل التفاعلات الكيميائية التي تحدث في الخلية الحية والتي تعرف بمعابر الأيض وطرق تنظيمها .

6- البيولوجيا الجزيئية (Molecular Biology). وتشمل كيمياء المواد والعمليات المخزنة والناقلة للمعلومات الوراثية وكيفية التعبير عن هذه المعلومات.

مقدمة الكتاب

سنعرض في هذا الكتاب الخواص الكيميائية والفيزيائية لمكونات المادة الحية. كما سنعرض خواص الكائنات الحية المميزة لها عن تجمعات لمواد غير حية. وبعد معرفة ماهية الحياة المميزة للمادة الحية عندئذٍ يمكن وصف مبادئ خاصة لكل الكائنات الحية . وهذه المبادئ تمثل الإطار العام لهذا الكتاب . بمعنى آخر تقديم تفسير للحياة بتعابير كيميائية .

وسنعرض بناء ودور وآلية عمل بعض البروتينات والإنزيمات وما تتطلبه من عوامل مساعدة Cofactors وأهمها الفيتامينات . ففي عام 1962 تم معرفة بناء بروتينين اثنين (الميوجلوبين Myoglobin والهيموجلوبين Hemoglobin) على المستوى الذري. وبعد ثلاث عقود أصبحت الآلاف من البروتينات معروفة البناء وآلية العمل .

ويعتبر هذا الكتاب خلاصة خبرات متواضعة في تدريس مادة الكيمياء الحيوية . ولقد قمت بتجميع وتلخيص المعلومات الهامة والضرورية المتعلقة بالبناء الكيميائي للمادة الحية وخصائصها الفيزيائية ودورها في وجود واستمرار الحياة .

ولقد تم تبويب المواضيع ذات العلاقة في تسعة فصول لتغطي ما هو مطلوب في معرفة أساسيات هذا العلم الواسع .

لقد استعرضت في الفصل الأول كمقدمة عامة لهذا العلم تاريخ ومنجزات علم الكيمياء الحيوية وأهم خصائص المادة الحية . ولقد تم التركيز على علاقة هذا العلم مع العلوم الأخرى وعلى أوجه الاختلاف والتشابه بين المادة الحية وغير الحية وعلى منطق عمل المادة الحية . كما تم ذكر كيفية نشوء المواد الكيميائية والحياة على هذا الكوكب . وفي الفصل الثاني تم استعراض العناصر المكونة للمادة الحية مع التركيز على أوجه الاختلاف والتشابه بين مكونات المادة الحية وغير

الحيـــة من العناصر والمواد الأولية (وحدات البناء الأولية) Monomers والمركبات الكبيرة Macromolecules . ولقد تم التركيز على مبررات تواجد عناصر بعينها (الهيدروجين والكربون والأكسجين والنيتروجين) في المادة الحية وعلى أسس التنوع في بناء المركبات الكبيرة وبناء المجموعات النشطة و أنواع الروابط المختلفة. وفي الفصل الثالث والرابع استعرضت بناء ودور الكربوهيدرات واللبيدات (الدهون) ومشتقاتهما المختلفة في تكوين المادة الحية في الخلية . وتم التركيز على دورها في أيض الطاقة وفي بناء مكونات الخلية وخاصة الأغشية البيولوجية .كما تم في الفصل الرابع استعراض بناء ودور الفيتامينات الذائبة في الدهون ومشتقاتها. وفي الفصل الخامس تم استعراض وظائف البروتينات وبناء الأحماض الأمينية والرابطة الببتيدية والببتيدات. فلقد تم وصف بناء ودور وتصنيف وتنوع الببتيدات مع ذكر الأمثلة المناسبة. وفي الفصل السادس استعرضت معرفة البناء الأول للبروتينات. ولقد استعرضت في الفصل السابع مستويات البناء الأربعة للبروتينات . ولقد قمت بذكر بعض الأمثلة الضرورية لتوضيح الأفكار الرئيسية في هذا المجال .

واستعرضت في الفصـــل الثامن بناء ودور الميوجلوبين والهيموجلوبين في نقــل الأكسجيــن مــــع التركيــز على الفرق في منحنيات الإشباع بينهما Saturation Curves. وتم توضيح أهمية البناء الرابع للهيموجلوبين والارتباط التعاوني في نقل الأكسجين وفضلات الأيض ودور العوامل الوراثية في الأمراض الجزيئية مثل مرض الأنيميا المنجلية.

والله من وراء القصد

د.ناجي باير بطاينة

الجامعة الأردنيـــة

نظرة عامة لمحتوى الكتاب

محتوى الكتاب

الفصل الأول

مقدمة في علم الكيمياء الحيوية

دراسة علم الكيمياء الحيوية:

ان علم الكيمياء الحيوية موضوع واسع فعلاً , ويبدو لأول وهلة انه كبير حتى لأولئك المتخصصين في هذا المجال , وبخاصة لمن يكتب في هذا العلم. ولكن لا تحبط بما يقال وما ترى , فقد تجد هذا العلم صعباً , ولكنك ستكتشف قريباً أنه علم رائع ومثير. وأنا على يقين أنك ستشعر بالفخر والرضا لدراستك هذا الموضوع , وربما سيقرر البعض بأن يواصل دراسته في هذا المجال.

وهذه بعض النصائح للدراسة. صحيح ان معظم الوقت في البداية سيقضى في الحفظ . فحتى تصبح الأشياء مألوفة لك لا بد من حفظها مثل أسماء المركبات وخواصها كما بدأت بدراسة جدول الضرب والحروف الهجائية. ولا تقل إنك كنت تفهم ما تعني بل كنت تحفظها غيباً ثم أدركت لاحقاً قيمتها وأهميتها. ولا يدعي الطفل الحافظ لآيات القرآن أنه يدرك معناها. ولكنها خطوة أساسية لادراك معناها لاحقاً. وبدون أي تحفظ يجب أن تكون قادراً علي التلفظ بأسماء الأحداث والمركبات وتردادها. ولكن في البداية لا تربط مقدار ما تفهم منها بكم تحفظ والى أي درجة تتقن ما تحفظ .

وحتى تدرك وتفهم قيمة أي موضوع اعمل جاهداً على التمييز والإحساس بالمنطق المتداخل مع المبادئ الأساسية لذلك الموضوع. فمثلاً ستكتشف أن هناك علاقة بين البناء والوظيفة . وستدرك وتكتسب المعرفة والفهم لعمل الكثير من آليات التحكم والسيطرة التي بها تنظم الخلية أنشطتها. ومثل هذه المواضيع لا يتم تعلمها بالحفظ فقط. بل يتطلب الإلمام ولو بالحد الأدنى لأساسيات علوم أخرى.

أخـــرى. وحاول جاهداً أن تعلل وتفلسف الأمور بمنطق . وذلك بتطوير المقدرة على الفهم بعقلانية لهذه الأحداث. فمن السهل إن تفهم لماذا كرة القدم كروية وليست مربعة. ولماذا تأخذ قطرة الماء الشكل الكروي وأن لكل قفل مفتاح . ولماذا لا تستطيع وضع اليد اليسرى في قفاز اليد اليمنى .ولماذا الحدود ونقاط المراقبة وحظر إدخال المواد وإخراجها للدول. ولماذا توجد حكومة مركزية وجهاز أمن وجيوش. ولماذا توصف المدينة بالميتة أو الساكنة ليلاً وبالحية أو النشطة نهاراً . ولماذا توجد الشوارع ذات الاتجاه الواحد وتلك مزدوجة الاتجاه. مثل هذه النظرة العقلانية والفلسفية قد تساعدك على فهم الكثير من مبادئ هذا العلم.

وهناك أسباب مرتبطة بمسببات . كما أن هناك وظائف مرتبطة بمركبات كيميائية. وغالباً ما تكون الظواهر مجهولة السبب غير مفهومة وغامضة . وعند معرفة المسبب , وغالباً ما يكون بسيطاً , تصبح الظاهرة مفهومةً وأمرا عادياً. ولقد صدق المثل القائل (إذا عرف السبب بطل العجب). فكل نشاط حيوي مرتبط بمجموعة من المواد الكيميائية أو مادة كيميائية واحدة . وتختلف الأنشطة لاختلاف البناء الكيميائي , وتغيير البناء الكيميائي يعني تغييراً في النشاط . والعلاقة بين البناء الكيميائي والنشاط الحيوي مبدأ أساسي في النظام البيولوجي.

وقم بالكثيرمن العمل والدراسة وبحل المسائل مستخدماً الورقة والقلم. وصمم المسائل وحاول إن تهديها لزميلك لحلها. وتبادل معه النقاش والحوار مستخدماً لغة الكيمياء الحيوية. وستكتشف أن المواضيع المتعاقبة والمطروحة تعتمد على بعضها. حاول أن تنقل ما عرفته في المراحل الأولى حتى النهاية .وذلك بالرجوع إليها والعمل على تثبيت تلك المفاهيم والمعلومات بتكرار دراستها.

منطق الكيمياء الحيوية :

لا تستغرب إذا اكتشفت أن عمل المادة الحية على المستوى الجزيئي يحكمه منطق كما هو الحال لجميع العلوم الطبيعية. وإذا ارتأيت ان هناك حقيقة علمية تخالف المنطق(منطقك أنت بالطبع) فكن على يقين أن نظرتك للأمور هي الخطأ. حاول أن تتعمق في فهم تلك الحقيقة وستكتشف أنها المنطق السليم. وتأكد أن الحيـــاة مجمـــوعة من الجزيئـــات الكيميائية تعمل بمنطق (المنطق الجزيئي للمادة الحية) وتفاعلات كيميائية تشكل معابر أيض تعمل بمنطق (منطق الايض للمادة الحية) وإنزيمات محفزة لهذه التفاعلات تعمل بمنطق(المنطق الإنزيمي). وأخيراً إن هذه الإنزيمات تحت نظام سيطرة وتحكم دقيق يعمل بمنطق(منطق التنظيم). كل هذه الأمور تعمل لتحقيق أقصى حالات الكفاءة وأقصى قدر ممكن من الاقتصاد للمادة الحية . ويحكم كل هذا منطق العرض والطلب . ويتطلب هذا العمل التخصصي المتنوع , التعاون والتداخل والتواصل والتنسيق والتكامل بين مكونات الخلية وأجزاء الكائن الحي المختلفة.

ان النظام البيولوجي نظام حي مفتوح (Open System) على الكون , يأخذ منه ويعطيه ويبني ولا يهدم إلا لأغراض البناء. بعكس النظم الكونية الأخرى التي لا تعرف إلا الهدم والتوجه نحو الفوضى والعشوائية. وهو نظام عقائدي لا يساوم على حاجاته الأساسية ولا على كفاءته في العمل. فهو لا ينتج ما يزيد عن الحاجة ولا يستورد ما ينتج . ولا يصنّع ما هو متوفر وموجود. ولا يعمل ما ليس له ضرورة لاستمراره (انا كل شيء خلقناه بقدر). وفي نفس الوقت فان النظام البيولوجي نظام مرن قادر على استخدام مصادر متنوعة من الطاقة وسلوك بدائل أيضية للحصول على الطاقة. وقادر على التأقلم والتعايش مع المستجدات البيئية. وهو بهذا يضمن استمرار وجوده . فتتوقف معابر الأيض عن العمل عند زيادة المنتجات النهائية End Products وتنشط عند تراكم مدخلات (بادئات) التصنيع

أو الهدم Precursors . ولا يعمل التعبير الجيني Gene Expression اللازم لتصنيع مادة ما عند توفر تلك المادة بما يكفي حاجات الكائن الحي ويعمل(إن وجد) لتصنيع المواد غير المتوفرة .

تاريخ علم الكيمياء الحيوية :

ان اصطلاح الكيمياء الحيوية حديث نسبيا . وأول مستخدم لهذا التعبير هوعالم الماني في عام 1903 , علما بان الاكتشافات لمركبات كيميائية نباتية وحيوانية بدأ منذ منتصف القرن الثامن عشر. وتبعه في نهاية القرن الثامن عشر وبداية القرن التاسع عشر دراســات كيميائية وصفية (فسيولوجية) للتنفس والتخمر والتحليل الكمي لمركبـات من مصادر طبيعية . ومن هذه البدايات المتقطعة ومع بداية اكتشاف الفيتامينات والهرمونات في العشرينيات من القرن العشرين , كانت البداية لولادة علم الكيمياء الحيوية ليكون علما ذا هوية ذاتية خاصة . فلقد تم معرفة دورة كريبس Krebs والاحماض الامينية الاساسية Essential Amino Acids . وكانت بداية المعرفة لكثير من معابر الايض باستخدام النظائر المشعة Radioactive Isotopes والطفرات البكتيرية Mutants .

وبعد الحرب العالمية الثانية (الخمسينيات من القرن العشرين) كانت اكثر مراحل هذا العلم ازدهارا وتطورا ، حيث تضاعفت المعلومات في كل ثماني سنوات . وكل هذا يعزى الى تطور الطرق المبتكرة وتوفر الاجهزة للدراسة والبحث والدعم المالي من مؤسسات حكومية وخاصة.

الكيمياء الحيوية والعلوم الأخرى :

الكيمياء الحيوية علم متعدد الاوجه والانظمة ويشمل عدة علوم معرفية حيث انه يرتكز على فروع عدة من العلوم الطبيعية المعروفة . فالكيمياء الحيوية

جميعها . لذا أصبح اساسا لها جميعا . واصبحت مفردات الكيمياء الحيوية هي المقبولة وذات التأثير الفعّال العلمي الأكثر انتشاراً واستعمالاً لتفسير وفهم الظواهر البيولوجية والتعبير عنها .

وهذه العلوم هي: الكيمياء العضوية التي تصف بناء وخواص المركبات الحيوية. والطب الباحث عن فهم الامراض بمصطلحات جزيئية. والتغذية التي أغنت الأيض بوصف الحاجات الغذائية والمواد الاساسية للحفاظ على الصحة . والاحياء الدقيقة التي أوضحت ان خلية واحدة تعتبر نموذجاً لدراسة انشطة خلايا وكائنات حية اخرى . والفسيولوجيا الموضح لكثير من العمليات الحيوية على مستوى الخلية او الكائن الحي . وبيولوجيا الخلية الواصف لبناء وانشطة الخلايا ومكوناتها المختلفة . والفيزياء المؤكدة ان كل ما تعمله الخلية والكائنات الحية مطيع للقوانين المعبرة عن سلوك المادة غير الحية. والوراثة الموصفة لآلية نقل المادة الوراثية وكيف يعبر الكائن الحي عن ذاته كيميائياً.

ومع كل هذا فان الكيمياء الحيوية علم له خصوصية وذاتية متميزة . فهو متميز باهتمامه ببناء المركبات الحيوية والتحولات الكيميائية (معابر الايض) التي تحدث لها. وبالانزيمات وعملها كمحفزات وآلية التحفيز وكيفية التحكم بنشاطها . وتهتم ايضا بكيفية استخلاص وتخزين وتحول واستعمال الطاقة.

وأخيراً لا بد من التأكيد على المبدأ الاساسي وهو ان جميع العمليات الحيوية وانشطة الحياة المختلفة يمكن فقط فهمها بقوانين الكيمياء. ان اختلاف البناء الكيميائي يعني اختلافاً في الشكل والوظيفة . فهناك علاقة مباشرة بين البناء الكيميائي (البناء الذري – الإلكتروني) وشكل الجزيء بأبعاده الثلاثة ودوره البيولوجي , وهذا هومنطق الحياة الجزيئي Molecular Logic of Life .

منجزات علم الكيمياء الحيوية :

كانت اهتمامات الاوائل من العلماء منصبة على دراسة الانشطة للحيوانات ككل أو الانشطة لعينات نسيجية كاملة أو أعضاء كاملة . وكما كانت معظم أبحاثهم وصفية الى حد كبير. فقد كان جل اهتماماتهم تقديم وصف وتفسير منطقي لما يقوم به الكائن الحي من أنشطة مختلفة. ولكن مع تقدم التقنيات الحديثة وتطوير الكثير من الاجهزة المعقدة عالية الحساسية , اصبح من الممكن ان تتطور الابحاث ليصبح الوصف والتفسير على المستوى الجزيئي لمعظم العمليات البيولوجية.

فمثلا تطور جهاز الطرد المركزي والمجهر الالكتروني جعل بالإمكان فصل ومشاهدة مكونات الخلية ودراسة ظواهر بيولوجية على المستوى الخلوي والجزيئي كالاغشية الخلويـــــة Cellular Membranes والميتوكوندريا Mitochondria والنواه Nucleus والشبكة البلازمية الداخلية Endoplasmic Reticulum ومعقد جولجي Golgi complex ومكونات خلوية اخرى مثل الرايبوزومات Ribosomes والألياف الدقيقة Microfilaments والأنيبيبات الدقيقة Microtubules والألياف المتوسطة Intermediate Fibers .

وقد ساهم عاملان أساسيان في تطور الكيمياء الحيوية وتأثيرها على باقي علوم الحياة. الأول هو إن المادة الحية تطيع القوانين الطبيعية المتحكمة في المادة غير الحية . والثاني التقنيات الحديثة المتطورة التي سمحت للعلماء في تحدي مشكلات دقيقة حول الحياة نفسها مكنتهم من الإجابة عن أسئلة ما كان بالامكان الإجابة عليها خلال عقود مضت.فتطور طرق العزل من الكروماتوغرافيا والحمل الكهربائي واستخدام منتجات جهاز المناعة (الاجسام المضادة) جعل من الممكن اكتشاف وفصل مركبات موجودة بقلة متناهية في الخلية قد تصل الى تركيز

فمتومولر (10^{-15}مولر). كما مكنت من معرفة الفوارق بين الافراد في بناء المادة الوراثية والبروتينات .

وهذه التقنيات فتحت الابواب على مصراعيها لدراسة وكشف اسرار الخلية الحية وادت الى تطبيقات عملية للمعلومات المتراكمة . فزراعة الجينات وخلطها والاستنساخ وكيمياء البروتينات وطرق فصلها عملت معاً لكشف آلية عمل الكثير من العمليات البيولوجية. فاليوم نستطيع ان نفهم كيف تقوم البروتينات بتحولات الطاقة وتصنيع المواد وهدمها ونقلها .

ولقد تم معرفة بناء ووظيفة البروتينات وآلية عمل الإنزيمات وما تتطلبه من عوامل مساعدة Cofactors ودور المستقبلات Receptors في معابر نقل الاشارة Signal Transduction Pathways .

وكذلك نستطيع ان نفهم كيف تنقل المعلومات وكيف تصنع وكيف تقوم بدورها البيولوجي باتقان ومهارة فائقة لا تحتمل الخطأ . فلقد أوضحت الكيمياء الحيوية البناء الكيميائي للمادة الوراثية وهي الاحماض النووية الرايبوزية اللاأكسجينية (DNA (Deoxyribonucleic Acid والاحماض النووية الرايبوزية RNA(Ribonucleic Acid). كما أوضحت الدور والآلية التي تعمل بها هـــذه الجزيئـــات في الحفاظ على النوع وعلى حدوث التطور والتنوع بين الافـــراد والاختيـــار الطبيعـــي والتكاثر وتصنيع البروتينات وتنوع الخلايا في الفرد الواحـــد.

وقد اغنى معرفة ترتيب القواعد النيتروجينية في الأحماض النووية علم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية وعمق المعرفة بالجينات وطرق التعبير عن ذاتها. وفسّر العلاقة بين البيولوجيا الجزيئية وكيمياء البروتينات التداخل الدقيق بين مظهر الكائن الحي وطرازه الجيني. فلقد تم فهم ومعرفة البناء والـــدور الوظيفي للجينـــات Genes في نقل المعلومات الوراثية. وقد أصبحت المكتبـــة الوراثية

Genetic Library للكائن الحي كتاباً مفتوحاً حيث يمكن قراءة أي رسالة فيها . وتم معرفة اسس العلاقة بين الأجناس واسباب نقص المناعة المكتسبة والعدوى البكتيرية والطفيلية والفيروسية . ونعلم بالتفصيل كيف تتحرك وتتكاثر الخلايا وغيره الكثير .

كما أوضحت الكيمياء الحيوية كيف تتم آلاف التحولات الكيميائية في داخل الخلايا في نفس الوقت وبتناسق وتنظيم لا يحتمل الخطأ . وما هو مصير المواد الغذائية التي تأخذها الخلية الحية من الوسط المحيط . وكيف تصنع الخلية ما تحوي من مواد كيميائية ومركبات متنوعة . وكيف تحافظ على هذا البناء الثابت المتغير في آن واحد . فكل هذا يتم بسلاسل من التفاعلات الكيميائية المتعاقبة تعرف بمعابر الأيض Metabolic Pathways المتشابكة والمتقاطعة والمتصلة بنوعيها: البناء Anabolic Pathways والهدم atabolic Pathways للمواد الخلوية والتي تشكل آلة الأيض .

فتؤكد الأمثلة المذكورة عشوائياً على أهمية التقدم والإنجازات لهذا العلم. وكذلك على التأثير الكبير الذي احدثه هذا العلم وتقنياته المتطورة على كل علوم الحياة الاخرى . فدور الكيمياء الحيوية الفعال في كل أوجه الحياة خلال هذه الاكتشافات أغنى ونمّى علوم الحياة الأخرى. كون الكيمياء الحيوية متداخلة مع جميع علوم الحياة . وقد ساعد على هذا التداخل التقنيات الحديثة التي ادت مثلاً للتعرف على الفرد بتحليل مادة الDNA مستخلصة من شعره . ومع ذلك ما زال الغموض يكتنف الكثير منها .

ان العلوم البيولوجية تمر في ثورة معرفية والكيمياء الحيوية في قلب هذه الثورة . ويمكن القول فعلاً إن هذا هو زمن الكيمياء الحيوية , فاختراع العقاقير من مشابهات الأحماض النووية واكتشاف الفيتامينات المستخدمة في علاج الكثير من الامراض وتطوير سدادات بيتا (Betablockers) المستخدمة في الإقلال من

مخاطر أمراض القلب وصناعة الأحماض النووية , كل هذا اصبح ممكنا في عصر الكيمياء الحيوية نتيجة تراكم المعرفة في هذا العلم خلال عدة قرون .

أهداف علم الكيمياء الحيوية :

1-معرفة التكوين الكيميائي للمادة الحية :

تشمل الكيمياء الحيوية بمعناها الكبير الواسع دراسة ومعرفة التكوين الكيميائي للمادة الحية والعمليات الكيميائية الحيوية الممثلة للحياة وأنشطتها المختلفة. وواضح إن مثل هذه النظرة الواسعة , تشمل جميع الكائنات الحية . فالكيمياء الحيوية تبحث عن تفسير للحياة بمفردات كيميائية .

وتتكون جميع اشكال الحياة من ابسطها واصغرها الى اكثرها تعقيدا واكبرها حجما من نفس العناصر الكيميائية , والتي بدورها تكون معا نفس المركبات البسيطة الاولية Monomers أي وحدات بناء صغيرة الحجم نسبيا Building Blocks . والتي تكون بدورها أيضا جميع المركبات الكبيرة والمعقدة والتجمعات الجزيئية والخلية نفسها . وباختصار فان كيمياء المادة الحية متماثلة لجميع الكائنات الحية . ومما لاشك فيه ان هذا التشابه يعكس الأصل المشترك من الوجهة التطورية لجميع الكائنات الحية .كما وتعكس تشابها في بناء وأنشطة الكائنات الحية المتنوعة .

فالمادة الحية ما هي الا تجمع لمواد كيميائية. ويتطلب فهم أي عملية بيولوجية , الفهم الجيد لبنائها الكيميائي ودور هذه المركبات الكيميائية . وهذا ينطبق على التطور والتأقلم والتنوع والنمو والتكاثر والصيانة وحتى السلوك وغيره من الانشطة البيولوجية .

ولفهم الكيمياء الحيوية لا بد من معرفة العناصر الكيميائية المكونة للمادة الحية ومعرفة بناء آلاف الجزيئات ومجموعاتها النشطة وسلوكها في الوسط المائي

وفي معابر الايض المختلفة . كما لا بد من معرفة آلية القوى المشكلة لتكوين المعقدات الكبيرة والتجمعات الخلوية.

ومع أن الكيمياء الحيوية انتجت تصورات هامة نظرية وعملية في كافة العلوم , الا أن ما يعنيها أولاً هو عجائب هذه الحياة نفسها. فيسعى هذا العلم لوصف البناء والتنظيم والوظيفة لمكونات المادة الحية في تعابير جزيئية وذلك بالاجابة عن الاسئلة التالية:

1- ما هو البناء الكيميائي لمكونات المادة الحية؟

2- كيف يؤدي تداخل هذه المركبات الى تكوين تجمعات جزيئية معقدة ومنظمة من عضيات Organells وخلايا وانسجة ومن ثم الكائن الحي كاملاً لتعمل معا مكونة الحياة ؟

3- كيف تقوم المادة الحية باستخلاص الطاقة من الوسط المحيط بها لتبقى حية ؟

4- كيف يقوم الكائن الحي وهو نظام مفتوح بالحفاظ على بنائـه الداخلي ثابتاً ؟

5- كيف يقوم الكائن الحي بتخزين وارسال المعلومات اللازمة لتكاثره ونموه والحفاظ على نوعه ؟

6- ما هي المتغيرات الكيميائية اللازمة للتكاثر المنظم والموت والتنوع والعجز والمرض والتكاثر غير المنظم للخلية؟

7- كيف تتم السيطرة على الاف التفاعلات الكيميائية داخل الخلايا ؟.

هذه الاسئلة وأسئلة اخرى رديفة عديدة يسعى علم الكيمياء الحيوية للاجابة عليها.

2-المادة الحية تتكون من عدد قليل من العناصر ووحدات البناء الصغيرة :

ان العناصر(الذرات) الكيميائية المكونة للمادة الحية هي نفسها المكونة للمادة غير الحية في القشرة الأرضية ولكنها متواجدة بنسب متباينة . ومع كل هذا فان جميع الكائنات الحية تحوي نفس النوع والعدد من جزيئات (وحدات بناء) اساسية بسيطة أولية (Monomers) غير متواجدة في القشرة الأرضية . وإن وجدت فهي من منتجات الخلايا الحية . بمعنى آخر إن المادة الحية تحوى نفس النوع من وحدات البناء الأولية . ولكنها تختلف عن تلك المكونة للمادة غيرالحية.

فتتكون معظم مركبات المادة الحية من ذرات الكربون المرتبطة معاً بروابط الكترونية (Covalent Bonds) مع نفسها ومع غيرها من الذرات مثل الاكسجين والهيدروجين والنيتروجين والكبريت والفوسفات . وتكون هذه العناصر مجتمعة ما يقارب من 99 % من وزن المادة الحية . وان مقدرة الكربون على التنوع في تكوين المركبات العضوية جعلت منه العنصر الرئيس المكون للمادة الحية العضوية .

ومعظم وحدات البناء الأولية مركبات عضوية بسيطة ذات كتلة اقل من 500 دالتون . ولا يتجاوز عددها الخمسين في معظم الكائنات الحية . وهذه الوحدات هي الاحماض الامينية Amino Acids والنيوكليوتيدات Nucleotides والسكريات Sugars والاحماض العضوية Fatty Acids وبعض الكحوليات Alcohols. وهي وحدات بناء اساسية لمركبات كبيرة ومعقدة من البروتينات والاحماض النووية والكربوهيدرات والدهون .

لوحة(1.1) شيوع بعض العناصر في كل من الانسان Human والبكتيريا *E- coli* كنسبة مئوية من الوزن الجاف

العنصر Element	*E-coli*	الانسان
الأكسجين Oxygen	20	18
الكربون Carbon	50	54
الهيدروجين Hydrogen	10	8
النيتروجين Nitrogen	10	9
الفوسفات Phosphorous	4	3
الكبريت Sulfur	1	0.75

وتشمل المركبات الكبيرة العضوية (النيتروجينية وغير النيتروجينية) أنواعا عديدة من المركبات الضرورية للحياة . وتتواجد أربعة انواع منها بكميات كبيرة ولا تخلو منها خلية وهي: الكربوهيدرات Carbohydrates واللبيدات (الدهون) Lipids والبروتينات Proteins والاحماض النووية Nucleic Acids .وهناك مركبات اخرى موجودة بكميات اقل مثل الهرمونات Hormones (الاوكسينات Auxins في النباتات) والفيتامينات Vitamins والصبغات Pigments .

وتتكون البروتينات جميعها من عشرين حامضا امينيا . وتتكون الاحماض النووية جميعها من ثمانية نيوكليوتيدات Nucleotides . والكربوهيدرات معظمها يتكون من سكر الجلوكوز Glucose أو احد مشتقاته محدودة العدد . وتتكون اللبيدات جميعها من مركبات صغيرة أيضاً محدودة العدد أهمها كحول الجلسرول Glycerol والاحماض العضوية Fatty Acids . ويتكون بعضها من حامض الفسفوريك H_3PO_4 ومركبات كحولية اخرى أهمها السفنجوزين Sphingosine والكولين Choline والحامض الأمينى سيرين Serine والايثانول امين Eathanol Amine والاينوزيتول Inositol.

وليست وحدات البناء الأولية ذات أدوار بنائية فقط , بل لها ادوار بيولوجية هامة . فالنيوكليوتيدات ناقلة للطاقة بصورة نيوكليوزيدات ثلاثية الفوسفات Nucleoside Triphosphate مثل ألـــ (Adenosine Triphosphate) ATP وهو وحدة تداول الطاقة في النظام البيولوجي. والاحماض الامينية مولدات لمواد هرمونية وصبغات ومنظمات بيولوجية .

3-التماثل في البناء يعني تماثلا في الوظيفة :

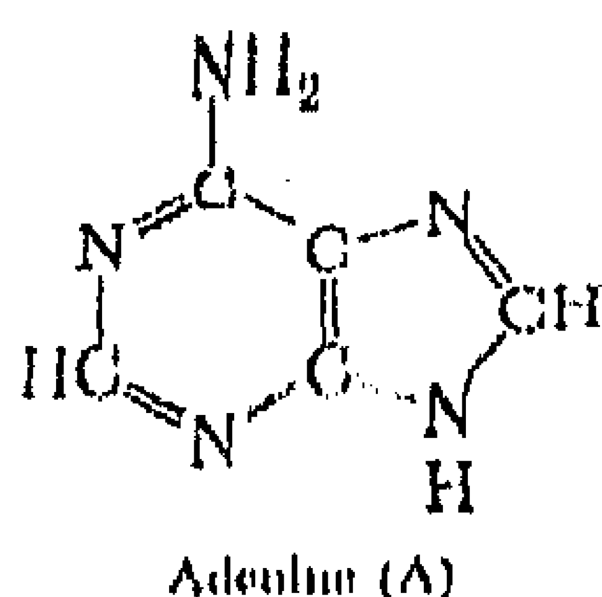
يترتب على هذا التماثل فى البناء تماثل في الأنشطة البيولوجية . فآلية التعبير عن الجينات متماثلة الى حد كبير في جميع الكائنات الحية . وبصنع جزيء الادينوزين ثلاثي الفوسفات بنفس الآليات . وناقلات الالكترونات (FAD و FMNو $NAD(P)^+$) في تفاعلات الاكسدة والاختزال هي نفسها في جميع الكائنات الحية . ومعابر الايض الرئيسية متشابهة في معظم الكائنات الحية.

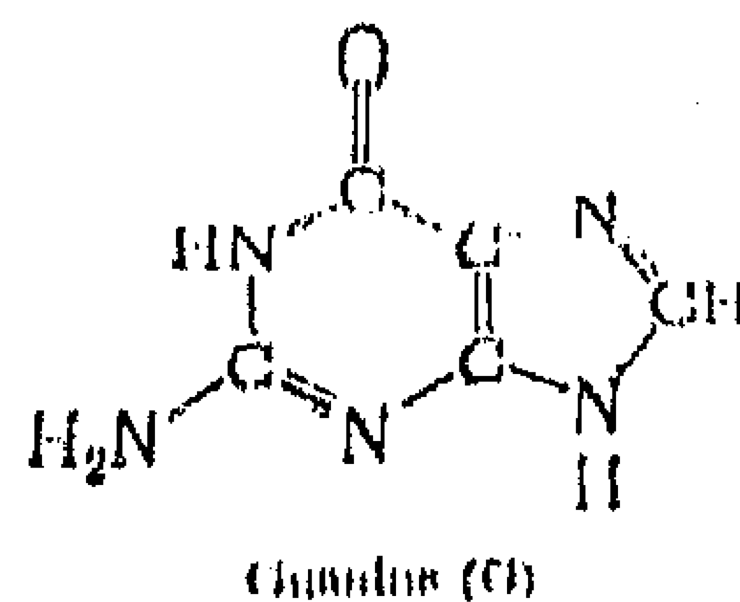
لوحة (1.2) نسبة تواجد المواد العضوية الرئيسية في خلايا الكبد Liver Cells ووحدات بنائها الأولية

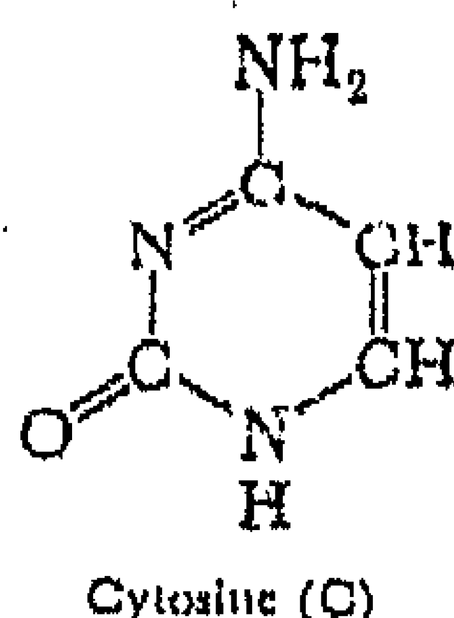
النوع	النسبة المئوية من الوزن الجاف	وحدات البناء الأولية
الكربوهيدرات	5	السكريات
اللبيدات	12	كحولات وأحماض العضوية
البروتينات	71	أحماض الأمينية
الأحماض النووية	7	نيوكليوتيدات

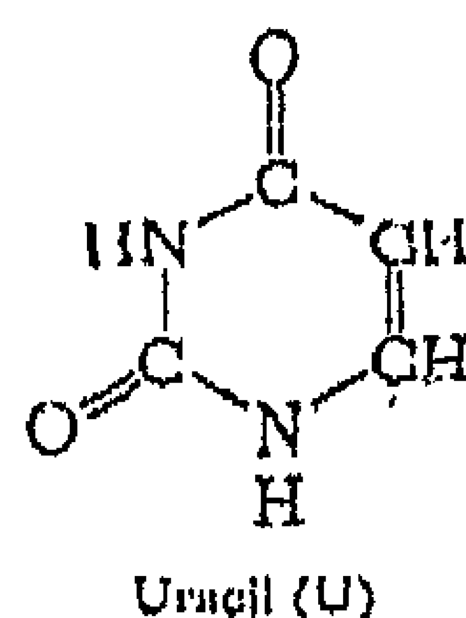
وال 5 % المتبقية من وزن الخلية الجاف تمثل مواد غير عضوية (معدنية كالأملاح) ووحدات البناء الأولية ومواد أخرى . (Campbell 1999)

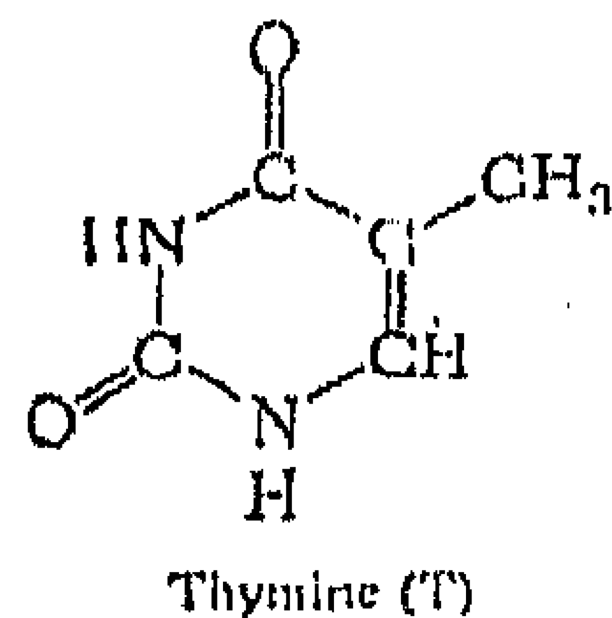
Nitrogen Bases



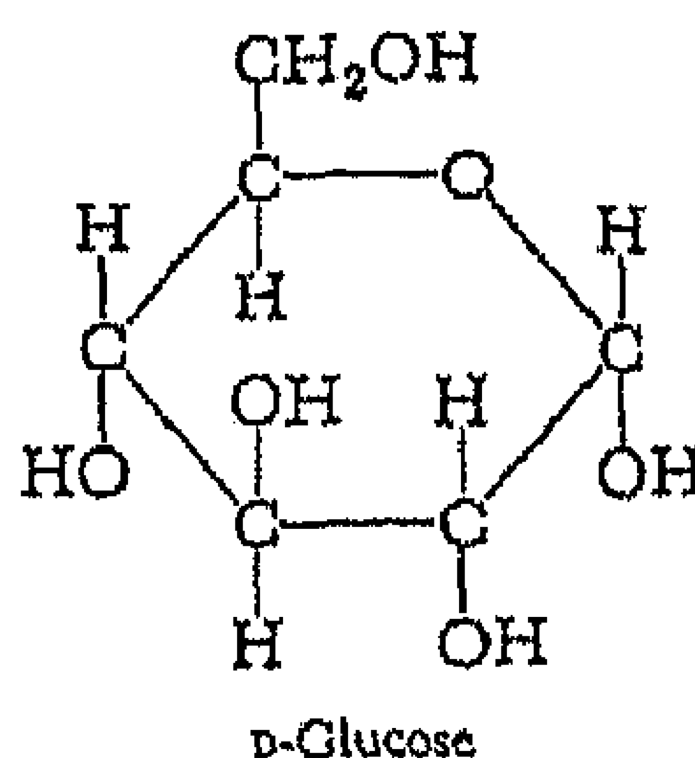


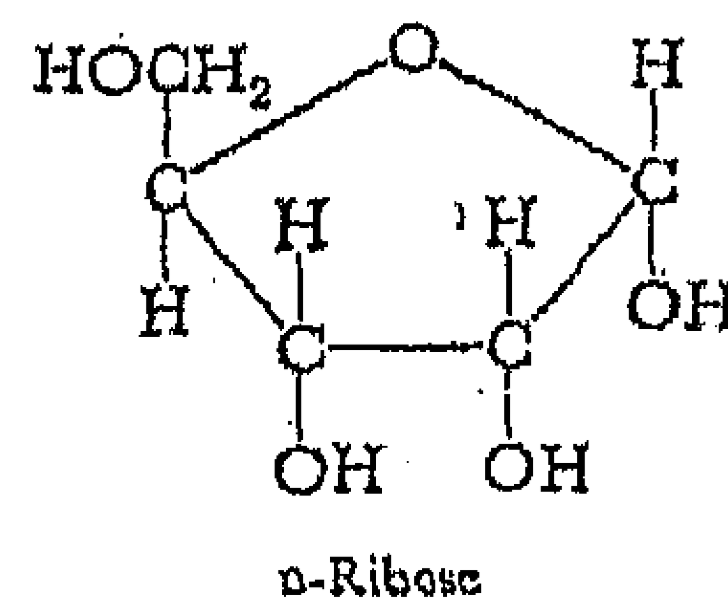






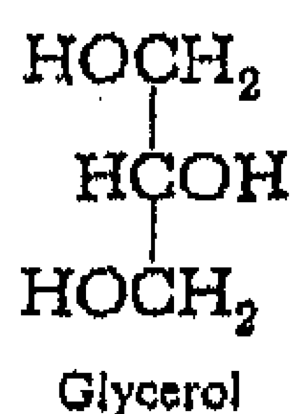
Sugars

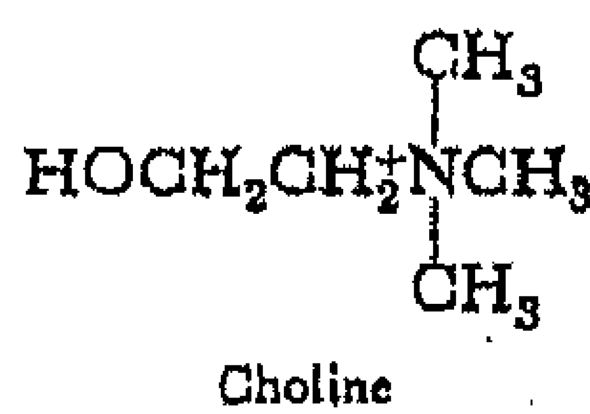




Constituents of lipids







رسم (١,١) وحدات البناء الأولية في النظام البيولوجي

لقد تم تبيان عشرة جزئيات بسيطة مما يقارب الخمسين المكونة للمادة الحية. وهذه الجزيئات هي ١- وحدات بناء الأحماض النووية وهي القواعد النيتروجينية Nitrogen Bases وهي الادينين (A) Adwnine والجوانين Guanine (G) والسيتوزين Cytosine واليوراسيل Uracil (U) والثايمين Thymine (T) ٢- وحدات بناء كربوهيدراتية من السكريات Sugars مثل الرايبوز Ribose والجلوكوز Glucose ٣- وحدات بناء اللبيدات Lipids من الأحماض العضوية مثل حامض البالميتيك Palnitic Acid ٤- وكحولات هامة أخرى مثل الكولين Choline والجلسرول Glycerol. وحدات بناء البروتينات (العشرون حامضاً أمينياً) غير مبينة هنا.

4-الكائنات الحية مكونة من جزيئات غير حية :

عند عزل وفصل هذه المركبات لدراستها بشكل فردي فأنها تستجيب لكل القوانين الفيزيائية والكيمائية الموصفة لسلوك المادة غير الحية. ومع ذلك فان المادة الحية تمتلك من الصفات ما لا تمتلكها المادة غير الحية. فهي ليست تجمعاً عشوائياً للجزيئات . والسؤال المطروح هو : اذا كانت الكائنات الحية تتكون من مجموعة من المركبات التي كل منها منفرداً غير حي، فكيف لهذه المركبات أن تعمل معاً وفق مجموعة من الخواص ندعوها الحياة ؟ بمعنى آخر كيف يمكن للكائن الحي ان يبدي من الخصائص ما يفوق مجموع خصائص مكوناته من المواد غير الحية ؟ وهذا يقودنا بدوره الى سؤال آخر وهو ما الذي يميز المادة الحية (الكائنات الحية) عن المادة غير الحية ؟

فالهدف الرئيس لعلم الكيمياء الحيوية هو الاجابة على التساؤل, كيف أن مجموع مواد غير حية مكونة للمادة الحية تتداخل معاً لتكوين الحياة وتحافظ عليها؟

المادة الحية تمتلك عددا من الخصائص المميزة:

أولا: المادة الحية معقدة البناء:

تمتلك الكائنات الحية جميعها بناء داخليا دقيقا وعلى درجة عالية من التنظيم والتعقيد . فهو مكون من العديد من المركبات المعقدة . وعلى النقيض فان المادة غير الحية في بيئتنا من طمي ورمل وصخور وماء بحر غالباً ما تتكون من خليط من مواد بسيطة كيميائياً غير تلك المتواجدة في المادة الحية . وتؤكد الجزيئات المكونة للكائنات الحية كل القوانين الكيميائية المألوفة وتعمل بما يتفق مع هـذه القوانيـن. ولكنهـا أيضاً تتداخل معاً ضمن مجموعة أخرى من المبادىء والقوانين والتـي ندعوها منطق الحياة الجزيئـي . وهـذا المبدأ لا يعنـي ولا يشمـل

يعنـــي ولا يشمـــل قوانين فيزيائية او كيميائية جديدة او قوى غير عادية , بل هي مجموعة علاقات تميز طبيعة التداخلات لهذه الجزيئات الحيوية.

ومن أهم خصائص مركبات المادة الحية :

1- كبر حجم المركبات الحيوية :

يتطلب تعقيد العمليات الحيوية مركبات كبيرة وتجمعات معقدة . وخير مثال على ذلك جـــزيء الـــ DNA والبروتينات الاصغر حجماً. ولكنها أيضاً جزيئات كبيـــرة. فتشكل هـــذه المركبات العملاقة الجزء الاهم والاكبر من كتلة المادة الحية. وكما سنرى لاحقـــاً هناك مبررات لكبر هذه الجزيئات. فمثلاً يمكن تشبيه جزيء الDNA بشريـــط تسجيل يحوي المعلومات الوراثية اللازمة لبناء الكائن الحـــي ولبناء نسخ جديدة من جزيء ال DNA نفسه وصيانته، وتقرأ هذه المعلومات بطريقة مستقيمة. ونظراً لضخامة حجم المعلومة اللازمة لبناء الكائن الحـــي(الخلية) , فإن هذه الاشرطة يجب ان تكون عملاقة. فيصل طول جزيئات الـــ DNA في خلية الانسان اذا فردت ورتبت جنباً الى جنب الى ما يزيد عن المترين .

ويشكل بناء المركبات الكبيرة تحديا للنظام البيولوجي . فجميعها تبنى من وحدات بناء محدودة العدد .ويتم ذلك بربطها معاً الواحده تلو الاخرى بروابط الكترونية وبنفس الآلية . فالسليولوز عديد الوحدات المتماثلة Homopolymer من سكـــرالجلوكوز- نوع بيتا , يحوي نفس النوع من الروابط بين وحداتة والتي تدعى الرابطـــة الجليكوزيدية Glycosidic Bond. وكذلك الاحماض النووية والبروتينات ولكنـــها متنوعة وحدات البناء Heteroplymers . وتدعى الرابطة بين وحدات بنـــاء الاحـــماض النوويـــــة (النيوكليوتيدات) برابطة فوسفات ثنائية الاستـــــر Phosphodiester Bond.وتدعى الرابطة بين وحدات بناء البروتينات

(الاحمـــاض الأمينيـــة) بالرابطة الببتيدية Peptide Bond . لذا ليس غريبا أن تسمى الأحماض النووية بعديدة النيوكليوتيداتPolynucleotides والبروتينات بعديدة الببتيدات Polypeptides .

وبالاضافة الى هذه المركبات الكبيرة عديدة وحدات البناء الأولية والعديـــد من المركبات الصغيرة والايضيات والاملاح , هناك ايضاً اللبيدات قليلة الذوبان فـــي الماء وقليلة ذرات الأكسجيـــن والنيتروجين وذات رابطة الاستر (ورابطةالأميد Amide Bond بدرجة أقل) السائدة بين مكوناتها. وهذه الخصائص جعلت هذه المركبات تلعب دورا هاما في تخزين الطاقة بأعلى تركيز ممكن. ودورا أهم في عزل المادة الحية عن الوسط المحيط وتجزئة الخلية الى حجرات. فهي وحدات بناء الاغشية الخلوية , ولكنها تتجمع معا بروابط غيرالكترونية بين جزيئاتها وأهمها روابط الكره للماء Hydrophobic Bonds . فأكسبتها قلة ذوبانها في الماء المقدرة على تكوين تجمعات جزيئية ذات وظيفة بيولوجية هامة. فغشاء البلازما Plasma Membrane هو الحد الفاصل بين الحياة والموت. والذي يحوي الكتلة الحية البروتوبلازمية Protoplasm , حيث تتواجد الحياة فقط.

2-تنوع المركبات الكبيرة والتنوع البيولوجي :

ان مقدرة الكائنات الحية على تكوين المركبات الكبيرة عديدة وحدات البناء هو اساس التنوع البيولوجي للكائنات الحية شكلاً وبناءً ووظيفةً وسلوكاً . وان ترتيب وعدد ونوع وحدات البناء ونوع الروابط يعطي عددا من المركبات الكبيرة مالا يخطر على بال . فهو نفس المنطق الذي تترتب فيه الاحرف الهجائية لتكوين الكلمات والجمل والكتب والمجلدات والمكتبات . وهذا التنوع الهائل للمركبات الكبيرة يكفي لتفسير التنوع البيولوجي الموجود حالياً . والذي يمكن ان يتكون مستقبلاً . والذي انقرض سابقاً . ولفهم مقدار هذا التنوع لنأخذ الأمثلة التالية :

إن عدد احتمالات الترتيب المستقيم لبواقي عشرين حامضا أمينيا هو 20^{20} ولبواقي 129حامضا أمينيا 20^{129} ولبواقي 124 حامضا أمينيا هو20^{124} . ويعني تغير أحد بواقي الأحماض الأمينية موقعا أو بناء أن جزيئاً جديداً ذا بنــاء مختلف تم تكوينه .

3-المركبات الكبيرة مرنة وذات بناء ثلاثي الابعاد :

المركبات الكبيرة وخاصة البروتينات والانزيمات مركبات ديناميكية متغيرة البناء وقادرة على الحركة الداخلية (التنفس) من الانحناء Bending والانطواء Folding والتلــولب Coiling والالتواء Twisting والتغير في الشكل Change in Conformation بمرونة فائقة حيث تقتضي الحاجة .

فهي ذات بناء هيكلي فراغي ثلاثي الأبعاد مرن يسمح بحدوث التداخلات المتخصصة مع الجزيئات الأخرى . فهو يسمح بحدوث تغيرات في الشكل عكسياً Reversible Conformational Changes حتى تكون قادرة على الارتباط مع مركبات أخرى وبخصوصية عالية. وتعزى هذه المرونة مع ثبات البناء الإلكتروني لوجود الروابط غير الإلكترونية الضعيفة .

فالبروتينات لا تستطيع أن تقوم بعملها بكفاءة عالية كأنزيمات ومستقبلات وأجسام مضادة وهرمونات وخلافه اذا لم تكن قادرة على أن تغير شكلها . ولتستطيع عمل ذلك يجب أن تكون كبيرة الحجم وذات بناء مثبت بروابط ضعيفة غير الكترونية Noncovalent bonds قابلة للكسر والتكوين بيسر وسهولة. لـــذا نجـــد ان البنـــاء فـــي البروتينـــــات ذو أربعـــة مستويات مـــن التشكـــل (Conformation). واكثر من ذلك في الاحماض النووية. وأن هذه الاشكال المختلفة جميعها مثبتة بروابط ضعيفة غير الكترونية باستثناء البناء الأول في البروتينات والاحماض النووية .

وهذه الروابط تسمح بكسرها وتكوينها عكسياً حيث تدعو الحاجة . ولهذا تمتلك المركبات البيولوجية ثلاثية الأبعاد المرونة الكافية لتغير شكلها عكسياً . ومرونة وثبات البروتينات والإنزيمات أساسية لعملها بخصوصية وكفاءة. فتعزى مرونة وثبات جزيء ال DNA مزدوج الاشرطة الحلزوني Double Helical Strands الى العدد الكبير من الروابط الهيدروجينية بين القواعد النيتروجينية . فالمرونة تسمح بفصل الشريطين عكسياً حتى تتم مضاعفة ونسخ جزيء الDNA (Replication and Transcription) وكما تسمح بوضعه في حيز الخلية الذي يقل عن طول جزيء الDNA الاف المرات .

والانزيمات ترتبط مع مادة التفاعل (Reactant) ومادة ناتج للتفاعل (Product) ومع حالة التحول (Transition state) خلال عدد من التداخلات غير الالكترونية الضعيفة ولكنها تداخلات موجهة بدقة وخصوصية. وبسبب هذه المرونة , يتحمل الإنزيم تغيرات مؤقتة عكسية في شكله أثناء عمله التحفزي . وان ارتباط المستقبلات Receptors مع الإشارات الكيميائية Signals مثل الهرمونات وارتباط الأجسام المضادة Antibodies مع الأجسام الغريبة Antigens وتجمع الخلايا لتكوين الأنسجة كلها تتم بخصوصية عالية لإمكانية حدوث تغير في شكل البروتينات المشاركة .

اذاً بالاضافة للروابط الالكترونية عالية الثبات في البناء الأول للجزيء ,هناك مجموعة من التداخلات غير الالكترونية معظمها تداخلات كهربائية ثابتة Electrostatic Interections تساهم في تشكل المركبات كبيرة الحجم وزيادة ثباتها مثل مادة ال DNA والبروتينات (الجزيئات الناقلة للمعلومات) مع الحفاظ على ثبات بنائها الالكتروني ~ الذري . ولكنها ليست قوية لدرجة أن تعيق التغير في الشكل اذا لزم الامر .

4-ثبات المركبات الكبيرة والروابط غير الالكترونية:

القوى المتوفرة لثبات وخصوصية المركبات الكبيرة والتجمعات المعقدة هي روابط (تداخلات)غير إلكترونية . وتشمل هذه التداخلات روابط هيدروجينية Hydrogen bonds وأيونية Ionic وقوى فان در فالس Vander Waals والكره للماء Hydrophobic .وهذه التداخلات منفردة ضعيفة ومؤقتة حيث تتكسر وتتكون باستمرار وبسرعة كبيرة (جزء من الثانية) . ولكن ضخامة عددها وتأثيرها مجتمعة معا تشكل قوى مثبتة هامة في النظام البيولوجي. فعددها الكبير يجعل من الصعب كسر كل هذه التداخلات دفعة واحدة وفي زمن واحد . وهذا أيضا يعني ثبات شكل وبناء المركبات الكبيرة نسبياً . ولكنه يضفي على الجزيء المرونة اللازمة . وهو أمر جوهري لعمل مثل هذه الجزيئات.

فيأخذ البروتين تحت ظروف فسيولوجية محددة من حرارة وقوة أيونية ودرجة حموضة شكله الطبيعي Native Shape تلقائياً دون الحاجة الى مصدر للمعلومات أو مصدر خارجي للطاقة. فالمعلومات موجودة في بنائه الاول والطاقة ستحرر لتلقائية الحدث لأن تكوين التداخلات غير الالكترونية منتج للطاقة. فالتجمـــع مـــن المركبات الكبيرة التلقائـــي والشكل الطبيعي للبروتينات اكثر ثباتا وأقل طاقـــة.

التداخلات غير الالكترونية :

تعزى التداخلات غير الالكترونية الى التوزيع غير المتماثل للالكترونات بين الذرات المرتبطة بروابط الكترونية Covalent bonds . وتختلف الذرات في درجة محبتها للالكترونات. فمنها عالية المحبة للالكترونات Electrophilic مثل الاكسجين والنيتروجين. ومنها قليلة المحبة للالكترونات مثل الكربون والهيدروجين

Electrophobic . ويترتب على هذا وجود نوعين من الروابط الالكترونية وهما القطبية وغير القطبية .

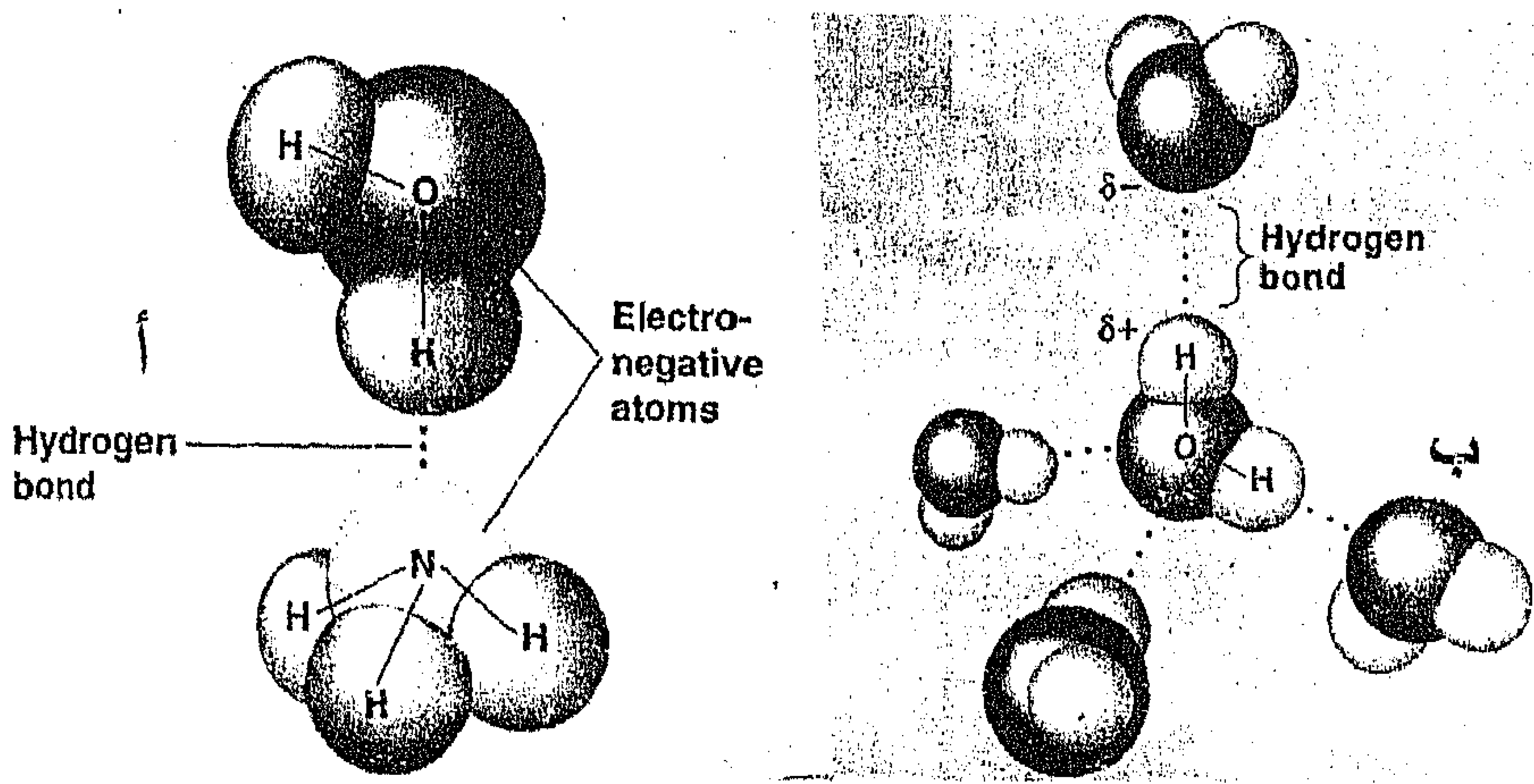
الروابط الالكترونية القطبية :

ان الذرات المرتبطة في هذا النوع من الروابط غير متساوية في محبتها للالكترونات .ولهذا توصف الرابطة بأنها غير متماثلة كهربائيا مثل : N-H و O-H و C-O و C-N .ويكسب عدم التماثل الكهربائي للرابطة القطبية الذرة الكارهة للالكترونات جزئيا شحنة موجبة. ويكسب الذرة المحبة للالكترونات جزئيا شحنة سالبة .

الرابطة الالكترونية غير القطبية :

ان الذرات المرتبطة في هذا النوع من الروابط متساوية المحبة أو الكره للالكترونات .ولهذا فالرابطة متماثلة كهربائيا مثل :N ≡ N و O=O و H-H و C-H و C-C .

ويحدد نوع الروابط بين الذرات معظم الخواص الفيزيائية والكيميائية للمركبات .فمثلا يحدد ذوبانه في الماء ونشاطه الكيميائي والخواص الحامضية والقاعدية والتداخلات غير الالكترونية التي تؤدي الى تشكل الجزيء الى الشكل الطبيعي. وكما يحدد تشكل التجمعات الجزيئية البيولوجية للمركبات مزدوجة المحبة Amphipathic في الوسط المائي .



رسم (١,٢) الروابط الهيدروجينية

أ- مبين جزيء الماء H_2O والأمونيا NH_3 ب- بين جزيئات الماء

٥- الترتيب المستقيم في جزيء ال DNA يحدد بناء البروتينات ثلاثية الابعاد:

تتواجد المعلومات في جزيء ال DNA كترتيب مستقيم للنيوكليوتيدات (أحادية البعد). ولكن التعبير عن هذه المعلومات ينتج عنه بروتين ثلاثي الأبعاد وخلية ثلاثية الابعاد . ويتم هذا التحول من بعد واحد إلى أبعاد ثلاثة في مرحلتين . ففي المرحلة الأولى يشفر الترتيب احادي البعد للنيوكليوتيدات في جزيء ال DNA (خلال الوسيط mRNA) لانتاج بروتين غير نشط ذي بناء أحادي البعد من الاحماض الامينية يعرف بالبناء الأول للسلسلة الببتيدية. وفي المرحلة الثانية تلتف السلسلة الببتيدية تلقائيا الى المستوى الثاني من البناء (البناء الحلزوني وصفائح بيتا). ثم تتكور الى المستوى الثالث من البناء في البرتينات الكروية. وكل منها ذو شكل ثلاثي الابعاد. والتشكل هذا موجه بترتيب ونوع وعدد الاحماض الامينية . والبناء الثالث النشط (الشكل الطبيعي) مهم جدا لوظيفة البروتين كمحفز أو وحدة بناء.

6- التجمعات الجزيئية

بالاضافة لما ذكر عن تجمع المواد الدهنية (اللبيدات) وخاصة النوع المعروف باللبيدات الفوسفورية Phospholipids لتكوين أغشية الخلية , فان المركبات الكبيرة تتجمع ايضا معا تلقائيا Self Assembly لتكوين العديد من التجمعات الجزيئية المعقدة والهامة لبناء ووظيفة الخلية . وأيضا هذه التجمعات غالبا مثبتة بروابط غير الكترونية وأهمها روابط (تداخلات) الكره للماء . Hydrophobic Interactions

فتتجمع سلاسل عديد الببتيد معا تلقائيا Self Assembly لتكوين العديد من التجمعات الجزيئية المعقدة والهامة لبناء ووظيفة الخلية .

فمثلا سلسلة عديدة الببتيد (Polypeptide) ذات الشكل الطبيعي قد تكون نشطة بمفردها . وقد تتحد مع وحدات أخرى بروتينية (من عديد الببتيد) سواء من نفس النوع أو أنواع مختلفة لتكوين بروتينات نشطة ذات مستوى رابع من البناء Quaternary Structure . وتعرف كل سلسلة ببتيدية ذات البناء (الشكل) ثلاثي الابعاد الطبيعي في هذا التجمع بوحدة بناء بروتينية Subunit. فالسلسلة الببتيدية قد تتحد بروابط غير الكترونيةً أو الكترونية مع نفسها اومع بروتينات أخرى لتكوين تجمعات معقدة ذات دور بيولوجي محدد تحت الظروف الفسيولوجية السائدة في الخلية . وافراد هذه التجمعات ذات ميول للتجمع التلقائي معاً لوجود مواقع ارتباط متخصصة وعالية المحبة فيما بينها.

المستويات الأربعة لبناء البروتين:

هناك أربعة مستويات متداخلة من البناء الهندسي المعقد للبروتين يمكن ملاحظتها في الشكل الطبيعي النشط ثلاثي الأبعاد .ثلاثة منها تمثل التشكل لكل جزيء من سلاسل عديد الببتيد . وهي المستويات الأول والثاني (البناء الحلزوني وصفائح بيتا ذات الأبعاد المحددة والوصلات بينهما وانحناءات -بيتا) والثالث (الشكل النهائي لسلسلة عديد الببتيد). والمستوى الرابع ممثل بتجمع وحدات البناء البروتينية في البروتين النشط. وقد تتشكل مناطق مختلفة لنفس سلسلة عديد الببتيد إلى بناء ثاني وثالث خاص لكل قطعة مكونة ما يعرف بوحدات العمل Domains . والشكل المتكون تحت ظروف فسيولوجية يسمى الشكل الطبيعي. وغالبا ما يكون هو الشكل النشط بيولوجيا .

والقوى المثبتة للشكل الطبيعي هي مجموع الروابط غير الإلكترونية الضعيفة بالإضافة إلى رابطة السلفايد الثنائيةS-S. صحيح أن الروابط (التداخلات) ضعيفة , إلا أن عددها الكبير يضفي على البروتين صفة الثبات لدرجة وصف الشكل Conformation بالبناء Structure مجازا. ويمكن عزل البروتين تحت ظروف معتدلة باستخدام وسائل فصل غير قاسية مع الاحتفاظ بشكله الطبيعي وبوظيفته . وتفقد المعاملة القاسية البروتين الطبيعي شكله الطبيعي ووظيفته . والعوامل المسببة لفقدان الشكل الطبيعي للبروتين (مع فقدان الوظيفة) تسمى عوامل مزيلة لطبيعة البروتين Denaturing Agents . ويمكن أن يستعيد البروتين شكله ونشاطه الطبيعي كاملا بإزالة العوامل المسببة على فقدانها .

فوصف بناء البروتينات يشمل أربع مستويات من البناء :

1- البناء الأول: ويمثل ترتيب وعدد ونوع وحدات البناء البسيطة Subunits Building Blocks =Simple Monomers= والتي تعرف ببواقي الأحماض الأمينية .

2- البناء الثاني Secondary Structure :ويتكون الشكل الجديد Secondary Conformation نتيجة العديد من التداخلات أهمها الروابط الهيدروجينية بين ذرات العمود الفقري المتكون من وحدات متكررة من الذرات -C-CO-NH-. فيمثل البناء الثاني الشكل الفراغي ثلاثي الأبعاد للجزء المشترك في السلاسل الببتيدية . فجميع سلاسل عديد الببتيد ذات عمود فقري متماثل التكوين الكيميائي . ويتشكل هذا العمود الفقري أثناء التصنيع غالبا إلى بناء حلزوني-ألفا (شكل لولبي) أوالى صفائح بيتا المتعرجة قليلاً.

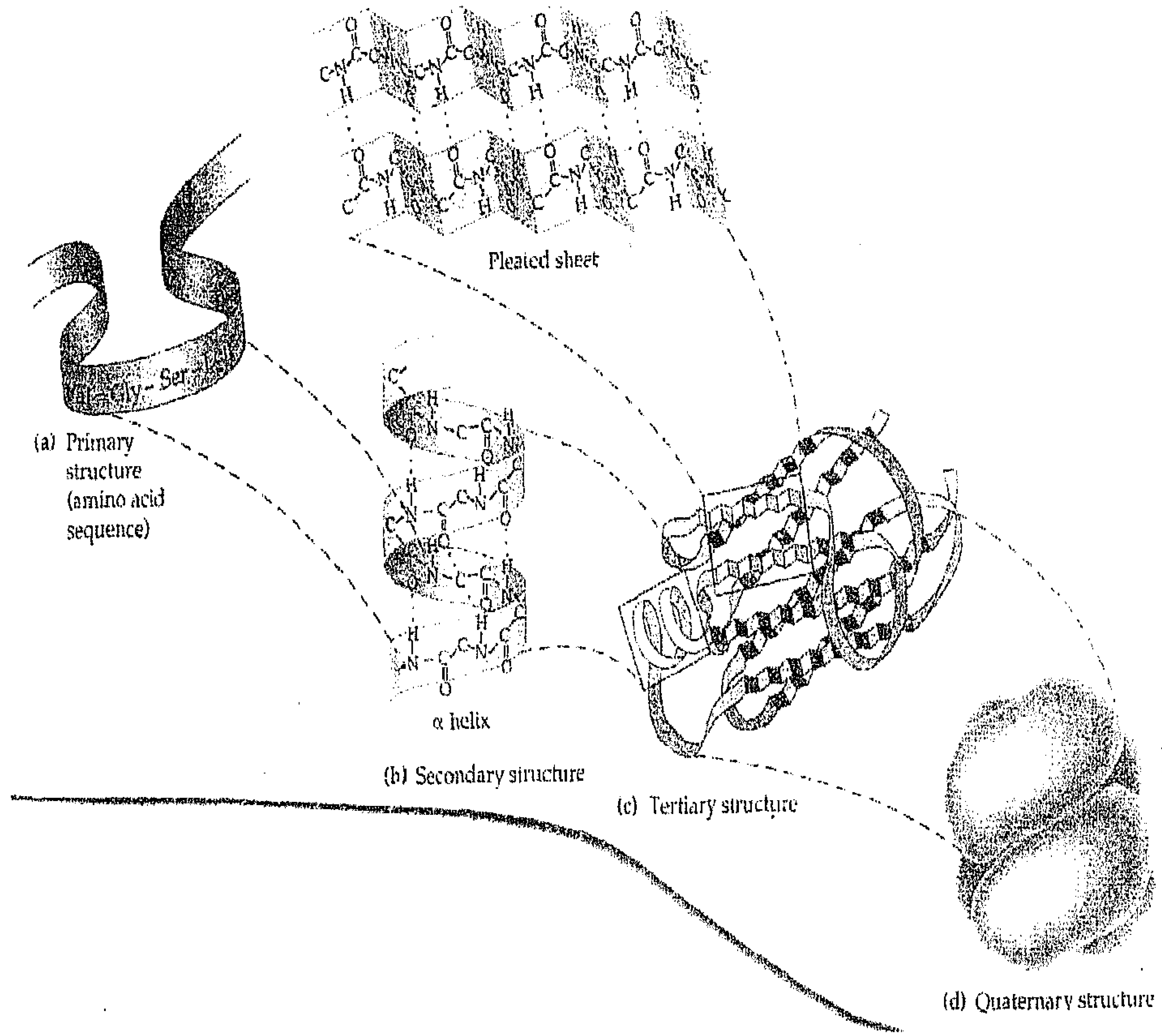
3- البناء الثالث Tertiary Structure: وهو الشكل النهائي الكروي لسلسلة عديد الببتيد . فتتشكل سلسلة عديد الببتيد ذات البناء الثاني تلقائياً إلى شكل كروي تقريباً نتيجة العديد من الروابط غير الإلكترونية(بالإضافة لرابطة السلفايد إن وجدت) . وقد يكون هذا هو البناء النشط لبعض البروتينات .

فيمثل البناء الثالث الشكل النهائي للجزيء الواحد أو السلسلة الواحدة من عديد الببتيد .ويؤخذ في الاعتبار التداخلات الداخلية Intramolecular Interactions لجميع مكونات الجزيء , وخاصة تلك التي بين المجموعات الجانبية للأحماض الأمينية المرتبطة مع العمود الفقري لجزيء عديد الببتيد . هذا بالإضافة لتداخلات العمود الفقري المكونة للبناء الثاني لنفس الجزيء .

4- البناء الرابع Quaternary Structure: وهو ناتج تجمع أكثر من جزيء بروتيني . وهو يمثل الشكل النهائي الطبيعي النشط لكثير من البروتينات . فهو تجمع لبناء جزيئي جديد نشط بخصائص جديدة وشكل جـــديـــد. فتتكـــون معظم البروتينات من اكثر من وحدة بناء بروتينية (عديد الببتيد). وكل وحدة بناء ذات بناء أول وثانٍ وثالث.وتجتمع هذه الوحدات معا تلقائياً. وهو ناتج عن مجمل التداخلات بين وحدات البناء المتماثلة أو المختلفةIntermolecular Interactions .

ويجب أن لا ننسى أن تشكل البروتينات يتم أثناء تصنيعها وان التقسيم لا يعني ترتيبا زمنيا . فجميع التداخلات المؤدية للشكل النهائي تحدث معا وبطريقة تعاونية متناسقة . والتقسيم فقط لأغراض التبسيط والتوضيح . وان المعلومات اللازمة لتكوين الأشكال المختلفة أو مستويات البناء المختلفة لأي بروتين هي الترتيب الفريد للأحماض الأمينية في عديد الببتيد . وتحدد المعلومة الوراثية في جزيء أل DNA البناء الطبيعي النشط للبروتين .

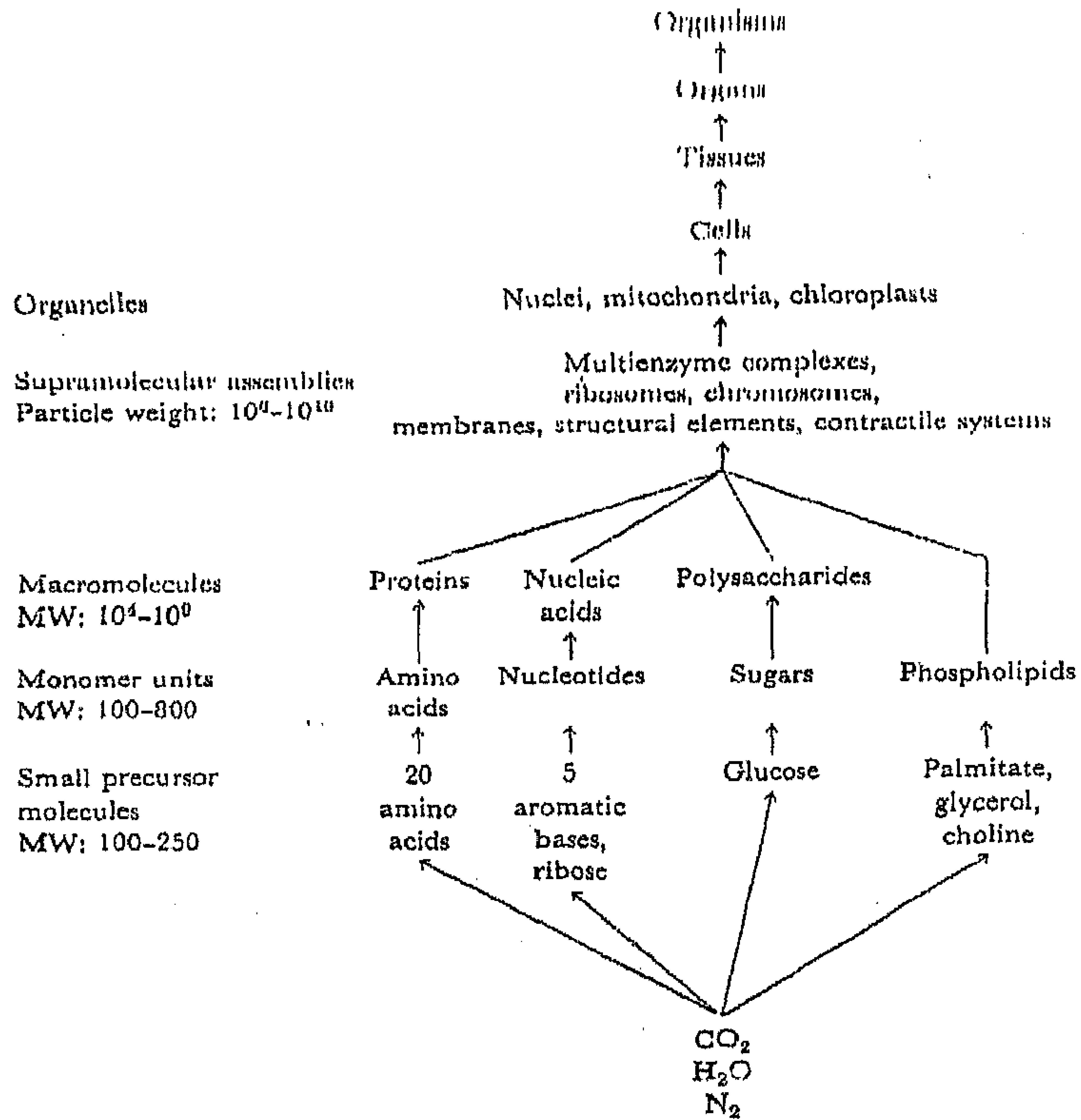
وقـــد يتحد البروتين مع مواد أخرى غير بروتينية تعـرف بالشبكـــة Prosthetic group (بروابط إلكترونية أو غير إلكترونية) كما هو الحـــال في البروتينات المرتبطة Conjugated Proteins مكونة العديد من أنـــواع البروتينات. والتي توصف بناء على طبيعة الجزء غير البروتيني المرتبـــط (الشبكة) مثل البروتينات النووية Nucleoproteins والبروتينات الفلافونية Flavoproteins والبروتينات الهيمية Hemoproteins والبروتينات الدهنية Lipoproteins والبروتينات الكربوهيدراتية Glycoproteins والبروتينات المعدنية Metalloproteins والبروتينات الفسفورية Phosphoproteins وهكذا.



رسم (١,٣) المستويات الأربعة لبناء البروتين

١-البناء الأول Primary Structure هو ترتيب الأحماض الأمينية في سلسلة عديد الببتيد المرتبطة معا بروابط الببتيد الإلكترونية .٢-البناء الثاني Secondary Structure المثبت بروابط هيدروجينية فقط بين مكونات العمود الفقري على نوعين : (أ) الشكل الحلزوني ويدعى α –helix (ب) شكل الصفيحة المنبسطة – بيتا β – Pleated Sheet والمتعرجة قليلا (٣) – البناء الثالث Tertiary Structure هو الشكل النهائي الكروي لسلسلة واحدة من عديد الببتيد . ويتطلب تكوينه المزيد من الانحناء والانثناء وتكوين المزيد من جميع أنواع التداخلات (الروابط) المختلفة بين المجموعات الجانبية لبواقي الأحماض الأمينية المتنوعة د- البناء الرابع Quaternary Structure هو الشكل النهائي الطبيعي النشط للبروتين المكون من تجمع تلقائي لعدد (اثنين أو أكثر) من سلاسل عديد الببتيد ذات البناء الثالث . والتي تعـرف بوحـدات البناء البروتينية Subunits . ففي هذا المستوى من البنـاء اثنتان أو أكثـر من سلاسل عديد الببتيد تتداخل معا لتكوين البروتين النشط الطبيعي (Campbell,1999)

وهذه البروتينات بدورها تتجمع مع نفسها أو مع مواد أخرى لتكون تجمعات جزيئية هامة . مثل اتحادها مع الأحماض النووية كما في الرايبوزومات Ribosomes والكروموسومات Chromosomes والالياف الكروماتينية Chromatin fibers والسبليسوزومات Spliceosomes . وجميعها بروتينات نووية Nucleoproteins . واتحادها مع نفسها كما في الالياف الدقيقة Microfilaments والانيبيبات الدقيقة Microtubules .فالأولى ما هي الا تجمع لبروتين الآكتين الكروي Globular Actin. والثانية ما هي إلا تجمع لبروتين التيوبيولين ثنائي وحدات البناء البروتينية Tubuline Dimer. والأغشية الخلوية ما هي إلا تجمع لبروتينات مختلفة في غشاء زيتي من اللبيدات الفوسفورية والذي يحيط في الخلية وحجراتها المختلفة . وما الخيوط المغزلية والسنتريول Centriole والأهداب والأسواط إلا تجمعات من الانيبيبات الدقيقة . والألياف الغليظة في العضلات ما هي إلا تجمع لبروتين الميوسين Myosin . وان الأظافر والقرون والشعر والريش والألياف المتوسطة ما هي إلا تجمعات لبروتينات ليفية تعرف بالكيراتينات Keratins . والالياف البيضاء ما هي الا تجمع لبروتين الكولاجين Collagen الليفي . والالياف الصفراء ما هي الا تجمع لبروتين الإلاستين Elastin الليفي . وهكذا يستمر تكوين البناء البيولوجي من الأبسط الى الأكثر تعقيدا للوصول الى وحدة الحياة الدنيا وهي الخلية .



رسم (١،٤) التدرج في البناء البيولوجي

تتحد الذرات تلقائيا في البيئة مكونة جزيئات بسيطة غير عضوية ذات وزن جزيئي يقع في المدى ١٨- ٤٤ مثل H_2S و H_3PO_4 و NH_3 و H_2O و CO_2 . ١- تكوين وحدات البناء الأولية. تؤخذ ذرات هذه الجزيئات البسيطة من الوسط المحيط (البيئة) ليتكون منها مركبات عضوية صغيرة بواسطة الخلية الحية مثل الأحماض الأمينية (وعددها عشرون) والنيوكليوتيدات (وعددها ٥) والسكريات (الجلوكوز) والليبدات الفوسفورية (المكونة من الأحماض العضوية مثل حامض البالميتيك والجليسيرول وكحولات أخرى مثل الكولين). وهي ذات وزن جزيئي يقع في المدى١٠٠ – ٨٠٠ . ٢- تكوين المركبات الكبيرة. تتحد وحدات البناء الأولية داخل الخلية الحية معا مكونة المركبات الكبيرة (مثل البروتينات والأحماض النووية DNA والكربوهيدرات مثل النشا والسليلوز). وهي ذات وزن جزيئي يقع في المدى $١٠^٤$- $١٠^٩$. ٣- تكوين التجمعات الجزيئية المعقدة . تتجمع المركبات الكبيرة معا إلى مركبات أكبر وذات مستوى أعلى من الترتيب والنظام مثل الإنزيمات المعقدة والرايبوزومات والكروموسومات والأغشية الخلوية ومواد بناء Structural Elements مثل جدار الخلية وأنظمة حركة Contractile Elements . وهي ذات وزن جزيئي يقع في المدى $١٠^{١٠}$- $١٠^٦$. ٤- تكوين العضيات والخلية . وتتجمع الأخيرة بدورها لتكون عضيات الخلية مثل النواة والميتوكوندريا والبلاستيدات والخلية نفسها.وتظهر في كل مستوى جديد يتكون , مجموعة من الخصائص لا يمتلكها أي من مكونات التجمع منفردا . (Becker and Deamer)

ثانيا: المضاعفة الذاتية والتكاثر:

يمكن اعتبار هذه الخاصية عنواناً للحياة وللمادة الحية. فتستطيع خلية بكتيرية واحدة موجودة في بيئة غذائية مناسبة ان تعمل بلايين الخلايا خلال أيام. وكل خلية تحوي الآف المركبات المتنوعة . وبعضها غاية في التعقيد وكبر الحجم. ومع كل ذلك, كل خلية نسخة صادقة عن الاصل وبنيت بالكامل من معلومات موجودة في المادة الوراثية للخلية الاصلية. وعلى النقيض من ذلك فان المادة غير الحية لا تبدي مثل هذه المقدرة على النمو والتكاثر مع الحفاظ على التماثل التام في الكتلة والشكل والبناء الداخلي جيلا بعد جيل .

والمقدرة على المضاعفة الذاتية لا مثيل لها بين المواد غير الحية حقيقة . ولكن قد يكون هناك تماثل كاذب مثل نمو البلورات في المحاليل المشبعة . ولكن ينتج التبلور المزيد من المواد المتماثلة في جسم البلورة مع النواة الاصلية للبلورة . فالبلورة أقل تعقيداً من أبسط خلية بكثير . وهي ذات بناء ثابت غير متغير كما هو في المادة الحية .

ثالثا: الكائنات الحية جميعها قادرة على استخلاص الطاقة من الوسط المحيط بها:

ان الكائنات الحية قادرة على استخلاص ونقل وتحويل وتخزين واستعمال الطاقة من الوسط المحيط بها مع الحفاظ على درجة حرارة ثابتة . وهذه الطاقة مكنت الكائنات الحية من بناء ذاتها المعقدة والحفاظ على هذا البناء الدقيق والقيام بالاعمال المتنوعة اللازمة للحياة واستمرارها. ومن الناحية الاخرى فان المادة غير الحية غير قادرة على استخدام الطاقة بطريقة منظمة للحفاظ على بناء معقد او للقيام بالتكاثر . والمادة غير الحية ذات ميول تلقائية للتحلل والتفكك الى حالة اكثر فوضى وأقل نظاماً . وهي ذات ميول للوصول الى حالة الاتزان مع الوسط المحيط . بينما المادة الحية تقاوم هذا التوجه نتيجة الاستعمال المستمرللطاقة من الوسط

المحيط بها . فالكائن الحي نظام مفتوح يتبادل الطاقة والمادة مع الوسط المحيط به مع ثبوت درجة الحرارة .

واستعمالات الطاقة Energy مبدأ أساسي في علم الكيمياء الحيوية. وتعتمد الخلايا والكائنات الحية اعتماداً مباشراً ورئيسياً على التزود المستمر بالطاقة من الوسط المحيط بها لمقاومة التلقائية الطبيعية للتحلل نحو الأقل تعقيداً ونظاماً والأقل طاقة والأكثر ثباتا وعشوائية . وتشبه تفاعلات البناء الخلوي أي عملية بناء صناعية في أي مصنع حيث تتطلب التزود المستمر بالطاقة . والطاقة ايضاً مطلوبة للحركة وحتى للضوء المنبعث من سراج الحصادين ولكل ما يميز الحياة عن الموت . ويتطلب تخزين المعلومات والتعبير عنها طاقة . وإلا فان المركبات الغنية بالمعلومات ستتحلل الى مركبات عشوائية لا معنى لها.

ولقد طورت الخلايا وسائل وآليات ذات كفاءة عالية لحصاد ضوء الشمس او لإستخلاص الطاقة من الغذاء(الوقود). واقران تدفق هذة الطاقة على دفع جميع الانشطة الخلوية على الحدوث .

ويجب أن تقوم الكائنات الحية بالعمل لدفع الانشطة الخلوية على الحدوث ولتبقى حية وتتكاثر. فالتصنيع المستمر لمكونات الخلايا من مركبات عضوية عمل كيميائـــي Chemical Work، وتكوين فرق التركيز للاملاح وكثير من المـــواد عمـــل أوزموزي Osmotic Work . ويمثل الانقباض العضلي وحركة البكتيريا والاسواط والاهداب عملا ميكانيكيا Mechanical Work .

وتدرس الكيمياء الحيوية العمليات المستخلصة والموجهة والمستعملة للطاقة في كل هذه الانشطة . وعليه فان الكيمياء الحيوية اساسية لفهم ايض الطاقة الحيوية Bioenergeties .

رابعا : الكائنات الحية جميعها قادرة على التجديد المستمر لمكوناتها

صحيح ان أول ما يخطر على البال للتمييز بين المادة الحية والمادة غير الحية هو تعقيد المادة الحية. ولكن هذا لا يكفي فخلية حية لها نفس التعقيد لخلية ميتة حديثاً (ويسألونك عن الروح , قل الروح من أمر ربي . وما أوتيتم من العلم الا قليلا). وكما أن هناك الكثير من الاشياء غير الحية المعقدة . وقد يقول قائل ان السبب هو مقدرتها على الحركة أو على التكاثر. ولكن هناك الكثير من الكائنات الحية غير المتحركة . والبغل لا ينجب ولا يتكاثر . ولا يميزها عن المادة غير الحية مقدرتها على استخلاص الطاقة من الوسط المحيط. فجميع الألات من صنع الانسان قادرةً على ذلك . وبعضها قادر على حصاد الطاقة الشمسية (السخانات الشمسية) كما تعمل النباتات . وأخرى قادرة على حصاد طاقة الرياح حيث تقف الكائنات الحية عاجزة عن ذلك .

ان الصفة الوحيدة المميزة للمادة الحية هو مقدرتها على التجديد المستمر لمكوناتها المعقدة وازدياد درجة التعقيد مع النمو. فتخلق الكائنات الحية حالة فريدة من التعقيد في بناءها ذاتياً .وهي قادرة على نقل هذا النظام الى الابناء. ويتم هذا الخلق والاستمرار في الخلق للبناء المعقد من مكونات الوسط شديدة الفوضى (تفتقر الى النظام) . وتخالف الخلية ,ظاهر الأمر, بعملها هذا القانون الثاني لديناميكية الحرارة . ويقول هذا القانون ان كل ما يجري ويحدث في الكون يتجة الى الاكثر فوضى والأقل نظاماً. ولكنه لا يقول ان الفوضى قد تقل في جزء محدد من هذا الكون كالنظام البيولوجي عند النمو والتكاثر. ويتطلب هذا الخلق للبناء المعقد والحفاظ علية ونقله عبر الاجيال التزود المستمر للطاقة . فحتى يستمر الكائن الحي في الحياة , يجب ان لا يتوقف عن الحصول على الطاقة (الغذاء) سواء أكان ضوءًا او وقوداً عضوياً او غير عضوي. ويتطلب هذا ان يتفاعل الكائن الحي مع الوسط المحيط به . فلا حياة للمتقوقع على ذاته والمنعزل عما يحيط به .

وما يميز الكائن الحي هو الحدوث المستمر لآلاف التفاعلات الكيميائية دون توقف . فهناك تدفق للمواد من الوسط المحيط الى الخلية . وهناك تدفق لمواد من الخلية الى الوسط المحيط . وتوقف هذا التدفق ولو لدقائق يعني الموت . وايضاً توقف تدفق المواد خلال تفاعل واحد يعني توقف التدفق ككل وهو ايضاً مميت . واستمرار التدفق للمواد ضروري لاستمرار انتاج الطاقة القادرة على القيام بعمل . ويتطلب التدفق المستمر للمواد خلال آلاف التفاعلات التغير المستمر لمكونات الخلية . فالمصادر الخارجية للطاقة والمواد ليست دائماً متوفرة لاستمرار حدوث هذه التفاعلات .فتبنى مكونات الخلية حيث توجد المواد الاولية بوفرة . وتهدم مكونات الخلية حيث النقص بوجودها . وكل هذا يتم للاستمرار في انتاج الطاقة .

والتفاعلات الكيميائية والعمليات المختلفة في الكائن الحي كنظام مفتوح دائمة الحدوث ومتخصصة. وليس هناك ما يميزها عن تفاعلات وعمليات تحدث خارج الكائن الحي أو لمواد غير حية. فجميعها تحكمها نفس القوانين . ولا يمكن السماح لها بالوصول الى حالة الاتزان . فعند الاتزان ينعدم انتاج الطاقة ويكون الموت . بينما تلك التفاعلات والعمليات في نظام غير حي (مغلق أو معزول) طال الزمن أم قصر ستصل الى حالة الاتزان حيث الموت . فاستمرار حدوث آلاف التفاعلات والعمليات في الخلية كنظام مفتوح هو الدافع المباشر لاستمرار الحياة (الانشطة المميزة للحياة).

وجميع التفاعلات تناضل من أجل الوصول الى حالة الاتزان .ولكن لا يسمح بحدوث ذلك في نظام مفتوح . وبنضالها هذا تنتج الطاقة اللازمة للحياة . بينما حدوث التفاعلات والعمليات محدودة العدد في المادة غير الحية هو الدافع المباشر للوصول بها الى حالة الاتزان أي الموت . ويسمح لها بالوصول الى حالة الاتزان كونها نظماً مغلقة أومعزولة.

الإنزيمات وسرعة التفاعل الكيميائي .

التفاعلات التلقائية المنتجة للطاقة لا يعني أنها سريعة الحدوث أو آنية الحدوث.ويمثل مسار أي تفاعل (تحول المواد المتفاعلة إلى نواتج التفاعل) بالرسم المبالغ في تبسيطه غالباً والمبين أدناه .وهو يبين حاجز الطاقة Energy Barrier والذي يجب التغلب علية حتى يتم التفاعل الكيميائى (التحول الكيميائى). ويتم ذلك بالحصول على طاقة التنشيط Activation Energy من الوسط المحيط. وهذا الحاجز يمثل الحد الأدنى من كمية الطاقة اللازمة لاضعاف روابط يجب ان تكسر بالشد او الانحناء او الثني وما أشبه قبل تكوين روابط جديدة.

ويمثل ناتج الروابط المكسورة حالة التحول Transition State . وحالة التحول ذات طاقة أعلى (أقل ثباتا) من أي من المواد المتفاعلة والمواد الناتجة. وهي تمثل أعلى نقطة في منحنى الطاقة لمسار التفاعل .

ويمكن زيادة سرعة التفاعل خارج الخلية (توفير الطاقة اللازمة لتكوين حالة التحول) برفع درجة الحرارة. ولكن هذه الآلية غير ممكنة التطبيق في النظام البيولوجي.

إن حاجز الطاقة اساسي وهام لثبات الكثير من المواد الحيوية. فالتحولات الكيميائية خارج الخلية بطيئة جداً لغياب المحفزات (الانزيمات). وعند عزل هذه المواد من المادة الحية فهي ثابتة لايام ولسنين بينما في داخل الخلية فهي في حالة تحول مستمر وبسرعة نسبياً عالية وذلك لوجود المحفزات الانزيمية . والانزيمات تزيد من سرعة التفاعلات وذلك بإنقاص طاقة التنشيط (الطاقة اللازمة لاضعاف الروابط)أو بخفض حاجز الطاقة للتفاعل . ويتم هذا بالارتباط مع مادة التفاعل وإضعاف الروابط وكسرها باحداث تعذيب لمادة التفاعل بالشد والحني والثني مع ثبوت درجة الحرارة.كما قد تساهم الأنزيمات بحدوث التفاعل وذلك من خلال منح

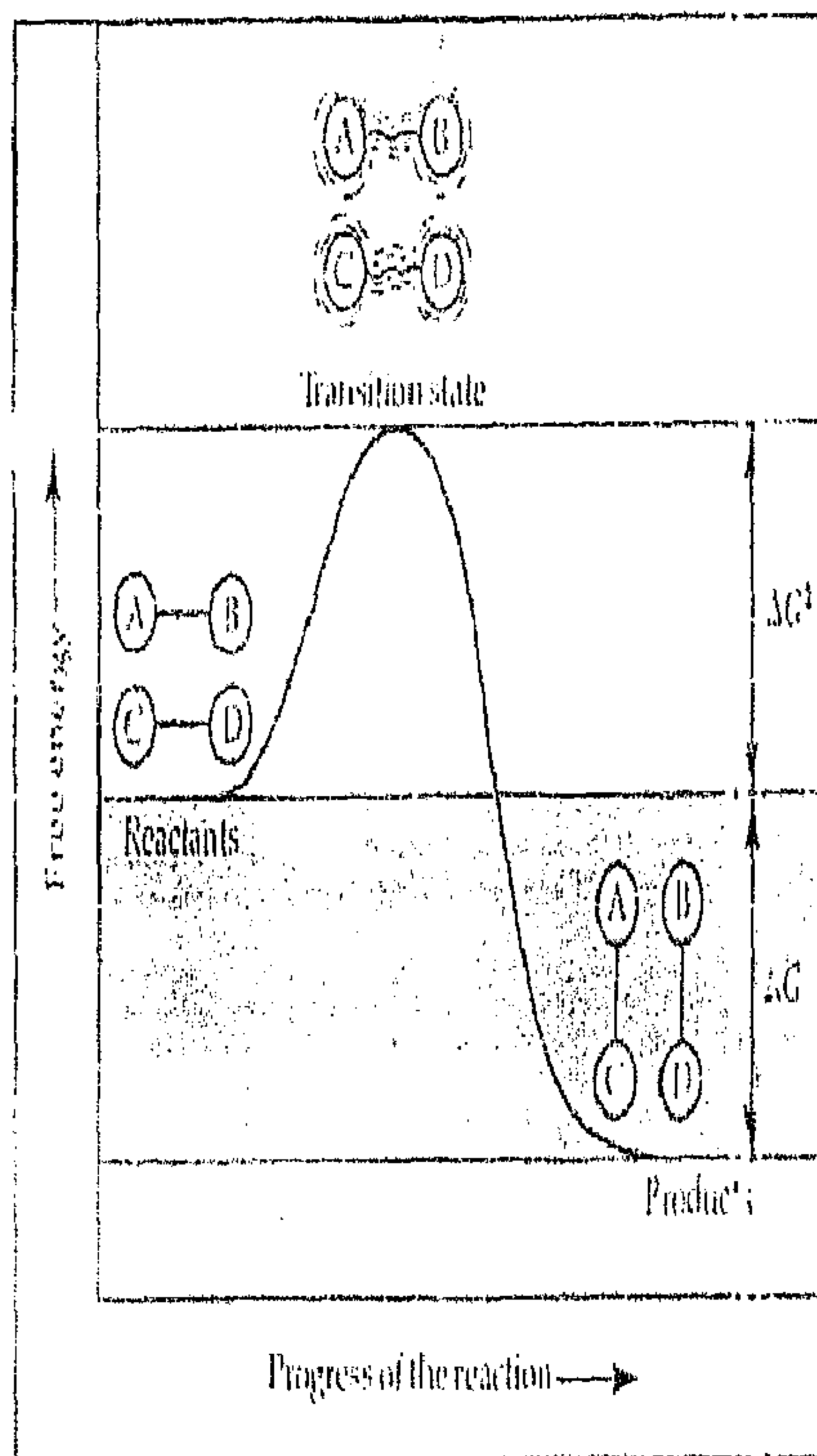
واستقبال لمواد ضرورية لحدوث التفاعل مثل الألكترونات و/أو البروتونات و / أو مجموعات كيميائية . فبإنقاص حاجز الطاقة داخل الخلية, تتحلل المركبات الحيوية وبسرعة فائقة إلى مكوناتها البسيطة قليلة الطاقة. وعمرهذه الجزيئات سيكون قصيراً جداً واستمرار الحياة وبنائها المعقد المنظم سيكون مستحيل الوجود. ولكن لأن التفاعلات تعمل كنظام مفتوح كما هي الخلية , فيستمر إنتاج الطاقة مع الحفاظ على البناء المعقد للمادة الحية . هذا إضافة إلى أن عمل الإنزيمات تحت السيطرة بجهاز تنظيمي معقد . وهكذا تستمر الحياة لامكانية استمرار إنتاج الطاقة والتدوير المستمر لمكونات الخلية .

والعلاقة بين سرعة التفاعل وطاقة التنشيط علاقة أُسية Exponantciale . والتفاعلات المحفزة إنزيميا ذات سرعة تزيد عن التفاعلات غير المحفزة بما يقارب 10^{10} إلى 10^{14} مرة.

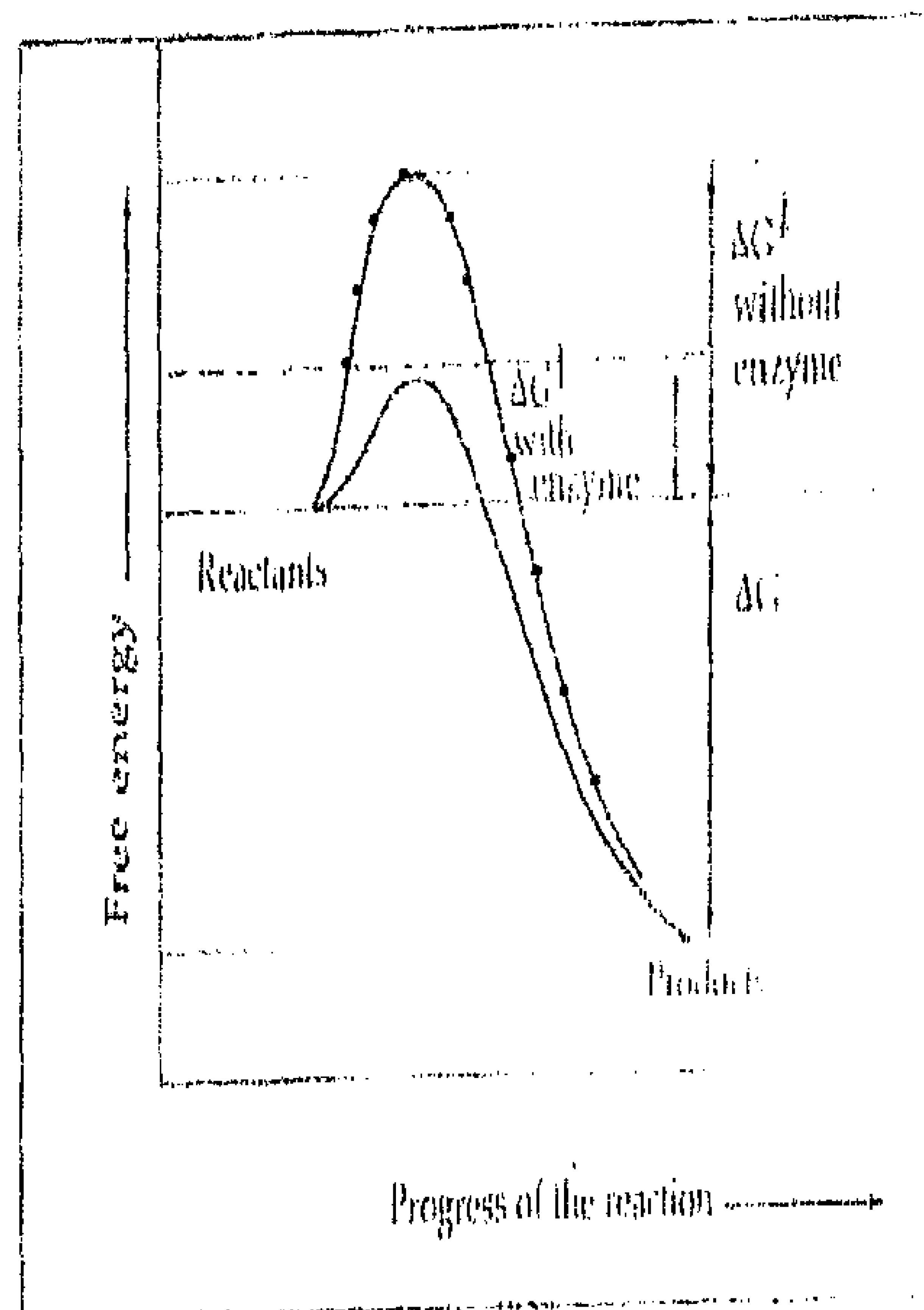
نعود لنذكر بأن التفاعل الكيميائي هو اعادة توزيع ذرات و/أو الكترونات المواد المتفاعلة لتظهر في المواد الناتجة . وتتطلب إعادة التوزيع هذه كسر روابط إلكترونية وتحرير الإلكترونات ليعاد استخدامها في ربط الذرات بتوزيع جديد في المواد الناتجة . وكسر الروابط يسبق تكوين الروابط ويحتاج إلى طاقة . وتكوين الروابط منتج للطاقة . ولهذا لن يحدث التفاعل التلقائي المنتج للطاقة إذا لم يتوفر القدر المطلوب من الطاقة اللازمة لكسر الروابط القديمة . فالقدر المطلوب من الطاقة لكسر الروابط القديمة ضروري توفره والحصول عليه قبل تكوين روابط جديدة وانتاج الطاقة .

وبعدم توفر القدر المطلوب من الطاقة اللازمة لكسر الروابط القديمة , فإن التفاعل لن يحدث حتى ولو كان من النوع التلقائي المنتج للطاقة . والقدر المطلوب من الطاقة لكسر الروابط القديمة (يتم قبل تكوين روابط جديدة) يعرف بطاقة التنشيط Activation Energy وتعتمد قيمتها على ثبات الرابطة (طاقة الرابطة) المراد كسرها . وارتفاع طاقة التنشيط يفسر ثبات المركبات عالية الطاقة وعدم حدوث التفاعلات التلقائية ,على الرغم من أن هذه المركبات عالية الطاقة قليلة الثبات من الوجهه الحرارية .وهذا هو السر في بقاء المركبات المعقدة عالية الطاقة وكل ما هو معقد فى هذا الكون ثابتا ولفترة طويلة من الزمن ولكن بالتأكيد ليس الى الأبـــد (كل شيء هالك إلا وجهه. كل من عليها فان ويبقى وجه ربك ذو الجلال والإكرام) .والذي يحدد سرعة التفاعل وتحطم المركبات الكبيرة هو مقدار طاقة التنشيط أو حاجز الطاقة.

أ



ب



رسم (١,٥) أ-منحنى الطاقة لمسار تفاعل غير محفز بالعوامل المساعدة كالإنزيمات .في هذا التفاعل التلقائي الافتراضي , يجب على مواد التفاعل C-D و A-B امتصاص الطاقة من الوسط المحيط للحصول على طاقة التنشيط اللازمة للتغلب على حاجز الطاقة وتكوين حالة التحول Transition State . عندئذ تكسر الروابط القديمة . ويتقدم التفاعل تتكون روابط جديدة محررة قدرا اكبر من الطاقة إلى الوسط المحيط . وهذا التفاعل منتج للطاقة Exergonic وذو قيمة سالبة للتغير في الطاقة الحرة . ونواتج التفاعل أكثر ثباتا وتمتلك قدرا اقل من الطاقة من مواد التفاعل . ب- منحنى الطاقة لمسار تفاعل محفز بالعوامل المساعدة كالإنزيمات يبين المنحنى المنقط مسار تفاعل غير محفز والمنحنى غير المنقط مسار تفاعل محفز بالإنزيم . (الإنزيمات تقلل من حاجز الطاقة و/أو تقلل من طاقة التنشيط اللازمة لكسر الروابط القديمة . ويتم ذلك بتقليل مستوى الطاقة لحالة التحول . والإنزيمات لا تغير ١- ثابت الاتزان للتفاعل ٢- قيمة التغير للطاقة الحرة ٣- طاقة مواد المتفاعلة ونواتج التفاعل الحرة . الإنزيمات تقلل من كمية الطاقة اللازمة للوصول إلى قمة المنحنى ابتداء من مواد التفاعل الحرة وكمية الطاقة المحررة لتكوين نواتج التفاعل الحرة ابتداء من حالة التحول .

الإنزيمات وآلة الأيض

الإنزيمات معظمها بروتينات (باستثناء الرايبوزيمات Ribozymes). وكل إنزيم متخصص في التحفيز على حدوث تفاعل معين . وكل تفاعل في الخلية محفز بإنزيم مختلف . وكل خلية تحوي آلاف التفاعلات وآلاف الإنزيمات. ويكسب تعدد الإنزيمات وخصوصيتها العالية نحو التفاعلات وعرضتها للتنظيم الخلية المقدرة على التحكم بأنشطتها المختلفة. وذلك نتيجة اختيارية التحكم في قيم طاقة التنشيط .وكل هذا يتم من خلال اختيارية التحكم في أنشطة الإنزيمات .

فالآلاف من التفاعلات المحفزة إنزيميا في الخلية منظمة وظيفياً إلى مجموعات من التفاعلات المتعاقبة تدعى معابر الأيض. ويعتبر ناتج أحد التفاعلات مادة تفاعل لتفاعل يليه. وبعض هذه الترتيبات ذات وظيفة تحطيم للوقود لانتاج الطاقة وتدعى الهدم Catabolism . وأخرى ذات وظيفة بناء من مواد بسيطة لمواد اكثر تعقيداً واكثر طاقة وتدعى البناء Anabolism. وكلا النوعين معاً يشكلان آلة الأيض Metabolic Machinary .

تنظيم آلة الأيض

يتم تنظيم آلة الأيض بتنظيم جهاز التشغيل لهذه الآلة وهو الإنزيمات . وهذا التنظيم يحكمه منطق الحياة الجزيئي ومنه منطق التنظيم الإنزيمي . فهناك إنزيمات في كل معبر أيضي تغير نشاطها استجابة لمنظمات Regulator or Modulator أو مؤثرات Effectors متنوعة تعرف بالإنزيمات القابلة للتنظيم . وبهذا يتم التحكم في سرعة معابر الأيض بما يتلاءم وحاجة الخلية والجسم ككل .

ويتم التنظيم بطرق متعددة . ونذكر منها تحكم الخلية بكمية بعض الإنزيمات المتواجدة فيها وذلك من خلال تنظيم معدل التعبير الجيني لها (صناعة الإنزيم). ومن هذه الطرق ذات التأثير الإيجابي وتسمى التنشيط (الحث) Induction أو ذات التأثير السلبي وتسمى التثبيط Repression .

وتتوقف الخلية عن تصنيع مادة متوفرة في الوسط وذلك بالتوقف عن إنتاج الإنزيمات اللازمة لتصنيعها. ويتم هذا بتثبيط معدل التعبير الجيني Repression of Gene Expression . ويدفع غياب مثل تلك المادة الضرورية للخلية على تصنيع الإنزيمات اللازمة لصناعتها . وهذه الإنزيمات لم تكن موجودة أثناء وجود تلك المادة من مصادر خارجية.

وتستجيب الخلية لوجود مادة جديدة كمصدر طاقة بالعمل على صناعة الإنزيمات اللازمة لهدمها . ويتم هذا بزيادة معدل التعبير الجيني Induction of Gene expression . وبغياب مثل هذه المادة تتوقف الخلية عن صناعة هذه الإنزيمات.

وطريقة تنظيم نشاط الإنزيم من خلال التعبير الجيني بطيئة . وتحتاج إلى وقت حتى تظهر نتائجها . فقد تصل إلى أيام أو أسابيع وقد تقصر إلى دقائق. فمثلا وجود اللاكتوز كمصدر للطاقة في خلايا أل *E-coli* وغياب الجلوكوز يدفع الخلية لتصنيع الإنزيم المحلل للاكتوز خلال ثلاثين دقيقة . وغياب اللاكتوز يوقف الخلية عن صناعة هذا الإنزيم.

وفي كثير من الحالات يتوجب الاستجابة الفورية لتحدي بيئي كغياب مادة ضرورية لاستمرار الحياة . ولهذا توجد طرق أخرى لتنظيم النشاط الإنزيمي مثل التنظيم الأيضي Metabolic control والتنظيم الهرموني Hormonal control . ويتم التنظيم غالبا نتيجة ارتباط مادة أيضية مع الإنزيم بموقع آخر

Allosteric site غير الموقع النشط للإنزيم Active Site . وتعرف بظاهرة الموقع الآخر Allosterism. فمثلا يتم تنشيط إنزيم واحد أو اكثر لمعظم معابر الهدم بمدخلات (ببادئات)الهدم Precursors . ولذلك يعبر عنه بالتغذية الأمامية المنشطة (الإيجابية) Feed Forward Activation . ويتم تثبيط إنزيم واحد أو أكثر لمعظم معابر البناء بالمنتج النهائي End products . ولذلك يعبر عنه بالتغذية الراجعة المثبطة (السالبة) Feed back Inhibition .ويتم هذا التنظيم على مستوى الخلية . ويحدث استجابة لحاجات الخلية المحلية .

أما على مستوى الجسم ككل ,فهناك وسائل أخرى لتنظيم عمل الإنزيمات . وتتم غالبا على مراحل ويتوسطها مواد عديدة تعرف بمجملها بمعابر نقل الإشارة Signal Transduction Pathways . ومن أشهرها تلك التي تنتهي بإضافة مجموعة الفوسفات (الفسفرة للإنزيم) وإزالة مجموعة الفوسفات من الإنزيم المنظم . وتحدث هذه الطريقة غالبا استجابة لمؤثرات أو إشارات كيميائية وفسيولوجية وأهمها الهرمونات .

فمثلا وجود الحامض الأميني الايسولوسين أوالتريتوفان بكميات كبيرة اكثر من حاجة الخلية , تجعل من الحامض الأميني مثبطاً للمعبر الأيضي المنتج له (آلية التغذية الراجعة المثبطة) ومثبطاً لصناعة الإنزيمات العاملة على تصنيعه Repression of Gene Expression . وإن وجود الجلوكوز في الدم بكمية عالية اكثر من حاجة الجسم تجعل الجسم يستجيب بزيادة استعمال الجلوكوز بتخزينه أو بحرقه ووقف تصنيعه .

ومعابر آلة الأيض من هدم وبناء وجهاز تشغيلها من الإنزيمات وما يلزمها من عوامل مساعدة غير بروتينية متنوعة وما تتطلبه من أنظمة التحكم والسيطرة من منشطات ومثبطات (هرمونية أو غير هرمونية) تعتبر قوى دافعة لآلة الأيض للعمل بتناسق ودقة وتعاون مجتمعة معاً ندعوها الحياة.

الأيض منظم لتحقيق التوازن والاقتصاد :

تعمل آلة الأيض على تحقيق أقصى قدر من الكفاءة والتوازن . فليس هناك من تفاعل واحد يحدث لا لزوم لحدوثه. ولا يتم بسرعة اقل أو أعلى مما هو مطلوب.وليس هناك من مادة تصنع أو تستهلك بأكثر مما تحتاج إليه الخلية .وتصنع وتحطم الخلية في آن واحد آلاف المركبات الكبيرة والمتنوعة من دهون وبروتينات وأحماض نووية ونشويات وكذلك وحدات بنائها الصغيرة . وتصنع وتحطم الخلية أيضاً هذه المواد بنفس النسبة والتوازن للحفاظ على حالة ثبات التركيز المتغير الديناميكى Dynamic Steady State . فجميعها تحدث في آن واحد محافظة على حالة من الثبات الديناميكي (المتغير). وتختلف معدلات التدوير Turning Over لكل مادة والذي يعبر عنه برقم التدوير Turnover Number أو فترة نصف العمر Half Life . ففي حالات النمو يزداد معدل التصنيع عن معدل الهدم .ويحدث العكس للخلايا غير النامية أو غير المنقسمة.

والتنظيم الذاتي خاصية تجعل الخلية قادرة على الحفاظ على ذاتها في حالة من الثبات الديناميكي بالرغم من التغيرات البيئية الكبيرة. وعليه فالخلية آلة كيميائية ذات تنظيم – ذاتي للعمل بحالة قصوى من الاقتصاد والكفاءة .

التعاون المتناسق بين مكونات المادة الحية:

كل بناء في الخلية (وحدة البناء الدنيا في النظام البيولوجي) له دور وظيفي حيوي لاستمرارية الحياة . فبعضها متخصص في انتاج الطاقة .وبعضها متخصص في الاستعمال الضروري والأمثل لهذه الطاقة في اوجه الانشطة المختلفة من حركة ونقل الجزيئات وانقسام الخلية وبناء المركبات وما اشبه .

والخلايا الحيوانية ومنها الانسان لا تستطيع تحقيق الاستمرارية لوجودها دون الاعتماد على الغير لعدم اكتمال آلة الأيض لديها . فكثير من المواد لا يستطيع جهاز الايض للانسان تصنيعها مثل الفيتامينات والاحماض الامينية والدهنية الاساسية Essential. ولهذا يعتمد الانسان على البكتيريا والنبات في توفير مثل هذه المركبات .وكما ان جهاز التشغيل لآلة الأيض (الانزيمات) ليس دائماً كاملاً .فتحدث أخطاء في تصنيع الانزيمات. ويترتب على هذا خلل كبير في عمل آلة الأيض .والامراض الوراثية ما هي الا نتيجة عدم الانتاج الامثل لانزيم أو بروتين معين ذي دور بيولوجي أساسي .

والادوار والتداخلات المتناسقة والمنظمة بين مكونات الكائنات الحية وعلى جميع المستويات هي المسؤولة عن وجود واستمرار الحياة وعن التشابه والاختلاف بين افراد النظام البيولوجي . فكل بناء في المادة الحية له وظيفة خاصة. وهذا ليس فقط حقيقة للاجزاء الكبيرة في الكائن الحي مثل الورقة والساق والقلب واليد والرئتين والجذور وما اشبه. بل هو حقيقة على مستوى مكونات الخلية مثل النواة والميتوكوندريا والبلاستيدات والليسوسومات وما اشبه .وهو حقيقة ايضا على المستوى الجزيئي للمركبات الكبيرة من بروتينات واحماض نووية وكربوهيدرات ودهون . والتعاون الدقيق المتناسق والمستمر لمكونات النظام البيولوجي وعلى كل المستويات هو أيضا ما يميز النظام الحي عن النظام الميت .

فهناك تعاون بين الانظمة البيولوجية الرئيسية في النظام البيئي للكائنات الحية. فتزود النباتات (وبعض الاحياء الدقيقة) الحيوانات ومنها الانسان بالمواد العضوية والطاقة والأكسجين . وتزود الحيوانات (والفطريات وبعض الأحياء الدقيقة) بدورها النباتات بالمواد الأولية . فالنبات يكون المواد العضوية من مواد اكثر بساطة مثل ثاني اكسيد الكربون CO_2 والنيتروجين N_2 والامونيا NH_3 والكبريتات SO_4 والماء H_2O والأملاح بما يسمى بعملية التمثيل الضوئي مستخدمة الطاقة الشمسية. ويحرق الحيوان الوقود العضوي الى ثاني اكسيد الكربون وماء محررا الطاقة الكيميائية . فلا النبات يعيش بدون مخلفات الحيوان . ولا الحيوان يعيش بدون مخلفات النبات.

وهناك تعاون على مستوى اعضاء وانسجة الكائن الحي الواحد . فالورقة غير قادرة على حصاد الضوء في عملية التمثيل الضوئى دون الامتصاص للماء والأملاح من التربة بواسطة الجذور. والجذور غير قادرة على ذلك بغياب الطاقة المصنعة في الورقة . ويتم توصيل الطاقة والماء والاملاح بواسطة الخشب واللحاء. واليد غير قادرة على الحركة دون عمل القلب . ويقف الدماغ عن العمل اذا توقف الكبد عن العمل .وتوقف الرئتين أو الكليتين يعني الموت المحتوم .

وهناك تعاون على مستوى الخلية الواحدة .فالاسواط والاهداب والالياف العضلية غير قادرة على الحركة دون وجود نظام منتج للطاقة . والبلاستيدات الخضراء والميتوكوندريا لا تعمل بدون وجود غشاء خلوي متكامل غير منفذ للأيونات . فأغشية الاقتران غير قادرة على حصاد الطاقة دون وجود صانع ال ATP . فتتم في غشاء الميتوكوندريا الداخلي عملية التنفس الخلوي الهوائي وحصاد الطاقة الكيميائية .وتتم في غشاء الثيلاكويد Thylakoid للبلاستيدات الخضراء عملية التمثيل الضوئي وحصاد الطاقة الشمسية . ولا تستطيع الخلية ان تتكاثر دون انقسام النواة .ولا تستطيع الخلية ان تغير من موجوداتها دون عمل

الليسوسومات لما فيها من انزيمات هاضمة لتحليل المواد الكبيرة الى وحدات بنائها الأولية. ولا تستطيع الخلية الحفاظ على موجوداتها دون وجود الاغشية الخلوية شبه المنفذة.

وهناك تعاون على المستوى الجزيئي .فمادة ال DNA (المادة الوراثية) المتواجدة في النواة غير قادرة على التعبير عن ذاتها دون وجود الانزيمات في النواة والرايبوزومات في السيتوبلازم . وناقلات الالكترونات في أغشية الاقتران غير قادرة على حصاد الطاقة دون وجود مواد غير بروتينية مكملة لعملها (شبكات Prosthetic Groups). وحصاد الطاقة الشمسية لا يتم بغياب جزيء الكلوروفيل . ولا بدّ من استمرار دخول مواد الى الخلية وخروج مواد اخرى من الخلية عبر الغشاء الخلوي وبدون توقف لاستمرار حدوث التفاعلات الكيميائية التلقائية ولاستمرار الحياة . والتفاعلات الكيميائية لا تحدث دون وجود الانزيمات.

والمسؤول عن هذا العمل التعاوني المتناسق والادوار المتخصصة هو المركبات الكبيرة ذات البناء ثلاثي الابعاد. وهذا التعاون بين مكونات النظام البيولوجي يعبر عنها كيميائيا بتفاعلات كيميائية لا تتوقف ابداً .وتوقفها يعني الموت .

والتعاون بين مكونات الخلية من عضيات وجزيئات موجود ومتغير باستمرار Dynamic .وتغير في موقع او جزيء يقابلة تغير في موقع أو جزيء آخر بطريقة متناغمة (هارمونية) – تعاونية – تعويضية متناسقة ومنظمة غاية في الدقة لا تحتمل الخطأ . والنتيجة لمجمل هذه التداخلات والادوار ,ان التجمع ككل يبدي خصائص أكبر وابعد من مجموع خصائص المواد المتداخلة . وينفذ التجمع للجزيئات برنامجا ذا نتيجة نهائية للادوار المتناسقة لمكوناته . وتنفيذ هذا البرنامج هـو استمرار الوجود الذاتي للمكونات نفسها. (فتبارك الله احسن الخالقين).

الخلية والمواد الكيميائية

رب سائل يتساءل عن العلاقة بين علم الخلية وعلم الكيمياء الحيوية . والعلاقة هي محاولة ربط بين البناء الكيميائي وشكل الجزيئات مع وظائفها البيولوجية المناطة بها . ودراسة أسباب ظهور خصائص جديدة أهمها الحياة نفسها (ممثلة بالخلية كوحدة بناء النظام البيولوجي) من تجمع هذه المواد غير الحية في مركبات كبيرة وتجمعات معقدة . فالخلية ليست إلا تجمعاً لمواد كيميائية ذات خصائص جديدة لا يمتلكها أي من مكونات الخلية منفردا أو معزولا عن باقي مكونات الخلية الأخرى .

اذن ليس غريبا أن يتواجد موضوع الخلية في كتب الكيمياء الحيوية. وليس غريبا أيضا أن تتواجد الكيمياء الحيوية في كتب علوم الخلية المختلفة. إن علم الخلية وعلوم الأحياء بشكل عام ما هي إلا نتيجة لمجموعة من الأنشطة المختلفة تقوم بها مركبات كيميائية مختلفة حصل أن تواجدت معا وكونت الخلية الحية نفسها. وتنوع الخلايا بناء ونشاطا يعزى مباشرة إلى التنوع في تكوينها الكيميائي .

إن دراسة كيمياء المادة الحية وخصائصها الفيزيائية أمر لا مفر منه للفهم العميق والجيد للخلية وأنشطتها المختلفة. فالخلية ما هي إلا آلة جزيئيه Molecular Engine أو آلة كيميائية Chemical Engine. وهي تعمل غالباً مع ثبوت درجة الحرارة Isothermal Engine.

وعند وصف بناء خلوي معين لا بد من استخدام أسماء لمركبات، كيميائية . وعند وصف نشاط حيوي لا بد من استخدام تعبيرات كيميائية وأهمها التفاعلات الكيميائية والإنزيمات و/أو تعبيرات فسيولوجية وأهمها فوارق التركيز الكيميائي وفوارق الجهد الكهربائي وما أشبه.

ولا يمكن فهم وظيفة تجمعات الألياف الدقيقة Microfilaments وتجمعات الأنيبيبات الدقيقة Microtubules إذا لم يعرف بناؤها الكيميائي. ودون معرفة وحدات البناء الأساسية وكيفية تجمعها والتفاعلات الكيميائية التي تؤدي إلى حركتها .

فتتكون الخلية من مواد كيميائية متنوعة بتنوع الحياة وأنشطتها المختلفة . وهذه المواد تعمل بدقة متناهية وتناسق وتعاون كامل ضمن القوانين الطبيعية (الفيزيائية) والكيميائية المعروفة كعمل الآلات. ويتم كل هذا بتشغيلها من قبل أجهزة متخصصة قابل للسيطرة والتنظيم وأهمها البروتينات والانزيمات. وللتوضيح لا للحصر نذكر:

1- يقوم بتشغيل آلة الأيض والممثلة لمجموع التفاعلات الكيميائية في الخلية جهاز من الإنزيمات المتخصصة والمتنوعة بتنوع التفاعلات الكيميائية الدافعة على حدوثها.

2- يقوم بتشغيل آلة التحكم والمتابعة والمراقبة جهازمن المستقبلات البروتينية وجهاز من المنظمات (بروتينية وغير بروتينية) بأنواعها المختلفة من هرمونات وأيضيات .

3- يقوم بتشغيل آلة الدفاع عن الذات مواد بروتينية تعرف بالأجسام المضادة (جهاز المناعة) وسموم Poisons بروتينية Venoms وغير بروتينية Toxins. وجميعها تمنع المواد الغريبة والغرباء من دخول الخلية (الجسم) أو مهاجمتها للتحكم بمقدراتها.

4- يقوم بتشغيل آلة الحركة بروتينات ليفية قابلة للانقباض Contractile Proteins أو كروية قابلة للتجمع والتفكك المنتظم .

5- يقوم بتشغيل آلة النقل (النشط وغير النشط) بروتينات ناقلة Carriers متواجدة غالبا في الأغشية البيولوجية

6- يقوم بتشغيل آلة الحماية جهاز البناء الداعم والحامي في الحيوانات من بروتينات ليفية وفي النباتات من السليولوز وفي البكتيريا من بروتينات وكربوهيدرات وفي القشريات من الكيتين Chitin.

وجميع المواد غير البروتينية آنفة الذكر ما هي إلا منتجات لنشاط مواد بروتينية وهي الإنزيمات.

إذن لفهم الحياة لا بد من فهم واستعراض بناء مكوناتها الكيميائية وخاصة البناء الهيكلي الفراغي (ثلاثي الأبعاد).

مما سبق نستطيع أن نبرز بعض المبادىء الاساسية التالية في منطق الحياة الجزيئي :

1- التشابه في كيمياء الكائنات الحية والمادة غير الحية على مستوى الذرات يؤكد على تجاوبها المتماثل مع القوانين الفيزيائية والكيميائية .

2- الاختلاف على مستوى وحدات البناء الأولية يشكل الخصوصية المميزة للكائنات الحية.

3- التشابه في كيمياء الكائنات الحية المتنوعة على مستوى الذرات ووحدات البناء الأولية يؤكد الاصل المشترك لها جميعا . ويشكل الاساس لوجود مبادىء وانماط وسلوكيات مشتركة .

4- الاختلاف على مستوى المركبات المعقدة الكبيرة يشكل الخصوصية المميزة لكل كائن حي.

5- بناء المركبات الكبيرة والمعقدة من وحدات بسيطة يشكل الاساس للتنوع البيولوجي والتعبيرات المتنوعة للحياة .

6- هوية وذاتية كل كائن حي وكل بناء بيولوجي محفوظة بما يملك من مركبات كبيرة معقدة .

7- يعزى التأقلم مع المستجدات البيئية على مقدرة الكائن الحي على التغيير المستمر لمكوناته الداخلية.

8- تتكون الكائنات الحية من جزيئات غير حية . فالحياة في أبسط معانيها ظاهرة كيميائية.

9- الانزيمات بروتينات ذات بناء موروث في جزيء ال DNA بما يسمى الجين Gene أو الأليل Allele .

10- تحدث آلاف التفاعلات في الخلية في آن واحد والمحفزة انزيمياً والمبعدة عن حالة الاتزان .وهي المسؤولة عن ا- التغيير المستمر لمكونات الكائن الحي ب-استخلاص الطاقة (مع ثبوت درجة الحرارة) ج-التأقلم مع المستجدات البيئية د-التعـــاون بين مكونات النظام البيولوجي هـــ- التعبير عن الذات في نظام مفتوح .

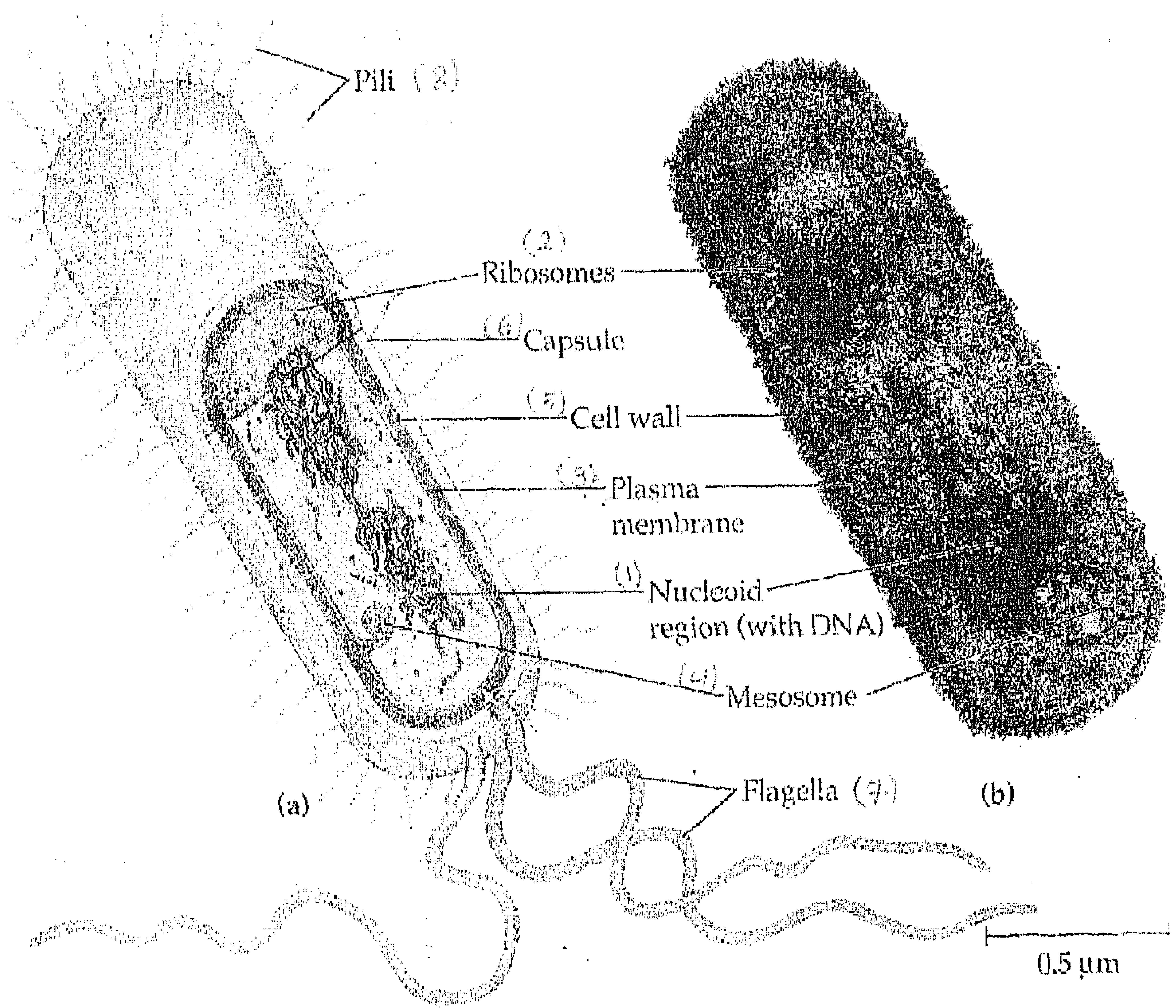
11-حدوث الطفرات التلقائي في جزيء ال DNA مسؤول عن الاختيار الطبيعي والتطور البيولوجي.

12- التعبير المنظم للجينات مسؤول عن خصوصية كل فرد وكل خلية في مراحل النمو والتطور المختلفة .واختلاف الجينات بين الافراد مسؤول عن الاختلاف بينهم .

إن شجرة الكينا الضخمة، والعقاب الرازح على أغصانها وخلية البكتيريا في التربة النامية بين جذورها والانسان المتفيىء في ظلها والمواشي الاكلة لاوراقها تبدو سطحياُ ان لا شيء مشترك يجمعها معاً. ولكن مئات السنين من الابحاث أوضحت ان الكائنات الحية جميعها مكونة من نفس وحدات البناء الكيميائية ومن نفس العناصر المتواجدة في القشرة الارضية وتقوم بنفس الانشطة .

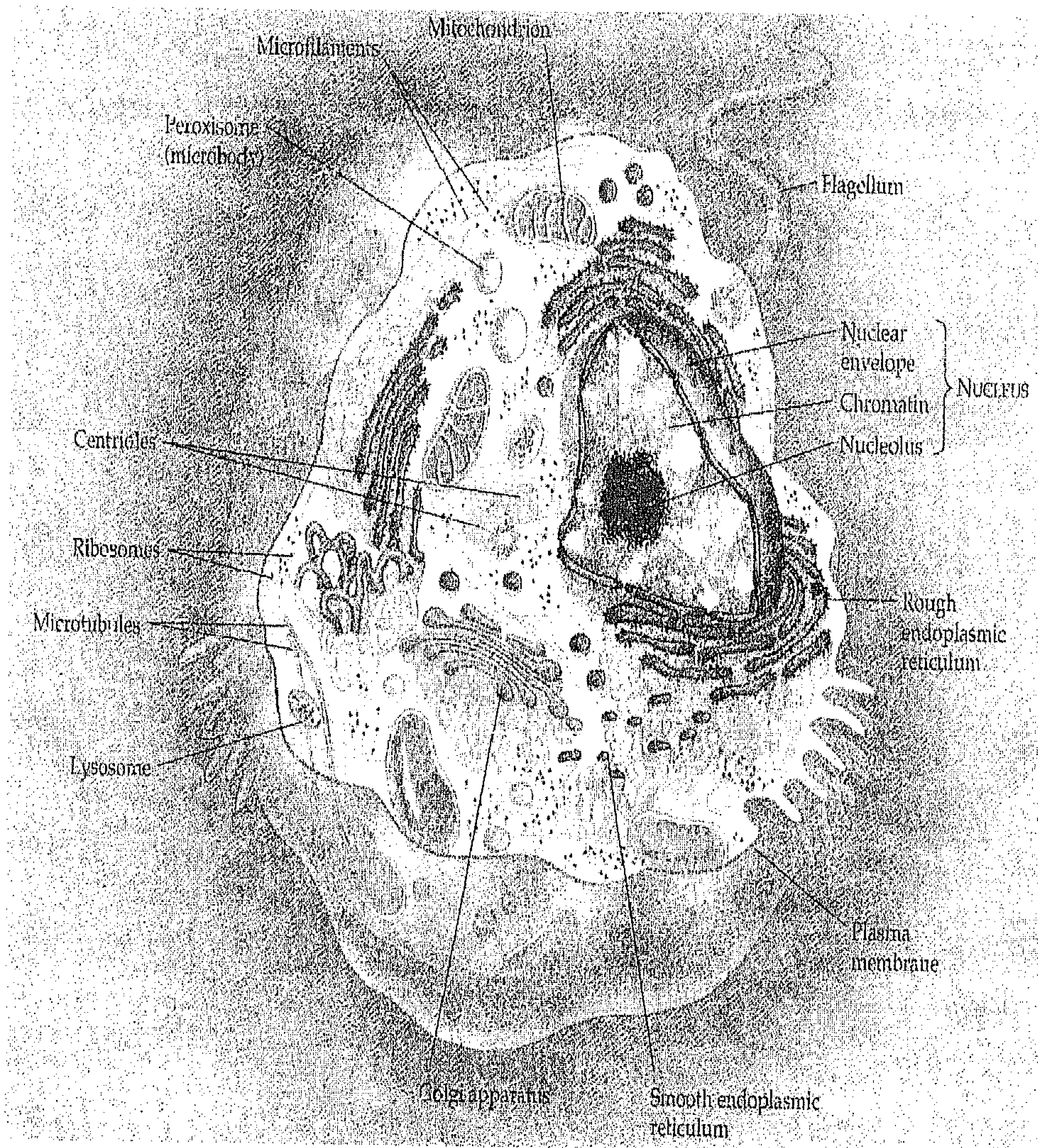
والكيمياء الحيوية تبحث عن وصف مصطلحات جزيئية لهذه التركيبات والآليات والعمليات الكيميائية المشتركة بين هذه الكائنات الحية . وتعمل على كشف المبادىء المنظمة والمجذرة للحياة بكل أشكالها المختلفة .

وعلى الرغم من وجود تشابه في الخصائص العامة والوحدة الاساسية للحياة، لا بد من التذكير والتنبيه بأهمية ملاحظة أن كل كائن حي لـــه ذاتيته ومكوناته وانشطته الخاصة بــه . وأن التباين أو الفوارق في الخصائص العامة الموصفة للحياة والكائنات الحية صحيحة ضمن ظروف محددة. وبمقدار ما تجتمع في الكائنات الحية صفات مشتركة , فهناك مقدار أكبر يميز كل كائن حي عن الآخر بصفات تخصه ولا يشترك بها مع غيره .



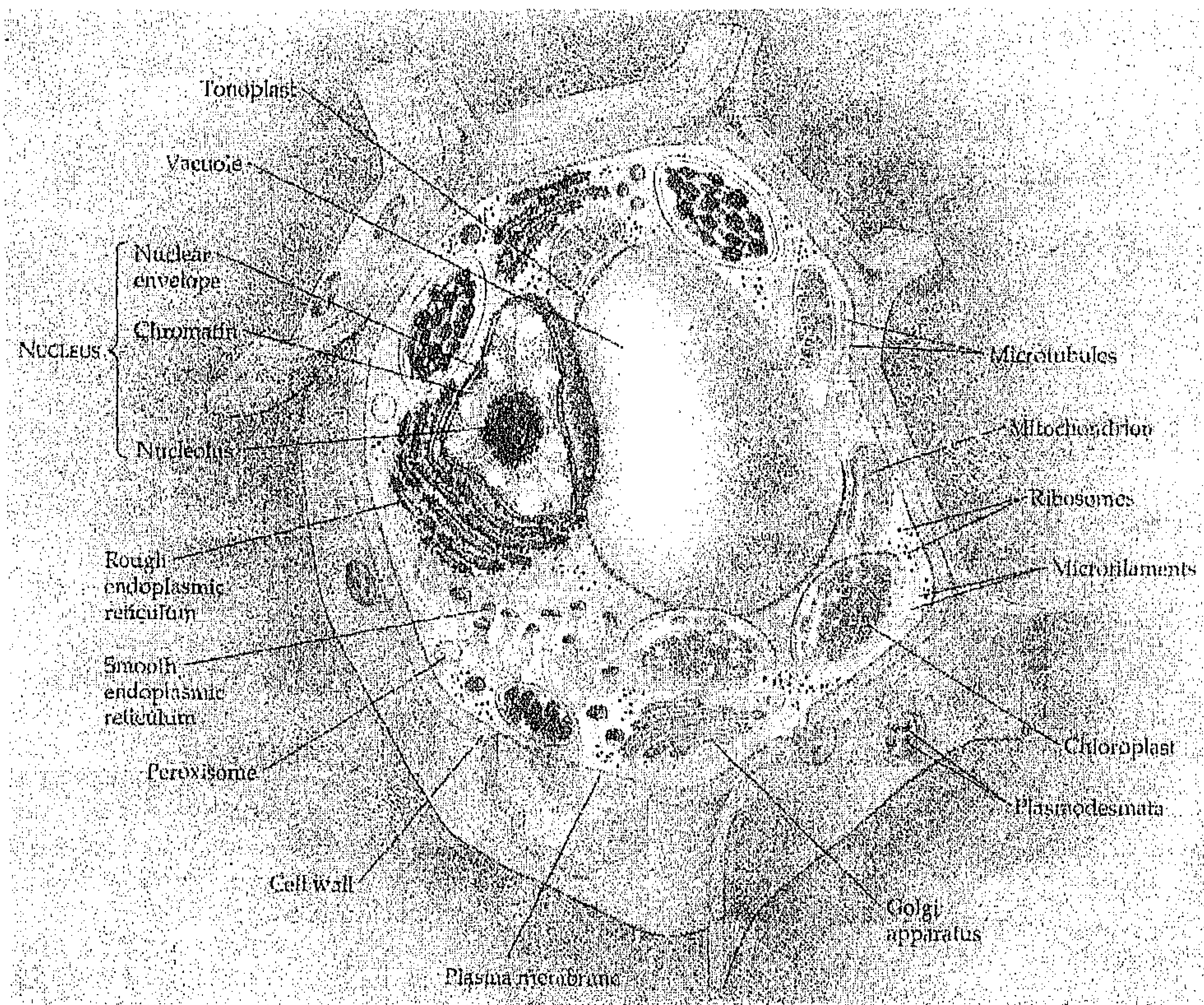
رسم (١,٦) خلية أولية (بدائية)

تشمل الأوليات Prokaryotes البكتيريا والسيانوبكتيريا Cyanobacteria أ. يمثل النموذج خلية بكتيرية إسطوانية .وهي تفتقر إلى العضيات Organells المحاطة بالغشاء والمتواجدة في الخلايا حقيقية النواة Eukaryotes . فهي أكثر بساطة في التركيب .ويتواجد ال DNA في موقع يدعى Nucleoid (١) ولا وجود لغشاء يفصل هذا الموقع عن باقي السيتوبلازم .وتحوي الخلية الأولية عدد كبير من الرايبوزومات Ribosomes (٢) حيث تصنع البروتينات . وحدود الخلية ممثلة بالغشاء البلازمي Plasma membrane (٣) والذي ينطوي في بعض الخلايا إلى الداخل مكونا الأجسام الوسطى Mesosomes (٤). ويتواجد خارج الغشاء البلازمي جدار الخلية الصلب Cell wall (٥) .ويتواجد غالبا كبسولة Capsule (٦) هلامية المظهر .وتمتلك بعض خلايا البكتيريا الأسواط Flagella (٧) (عضي للحركة) وزوائد Pili (٨) (تركيب للارتباط الجنسي في البكتيريا) أو كليهما بارزين من سطح الخلية ب. صورة ميكروسكوب إلكتروني نافذ (TEM) تبين قطاع قابل السمك خلال خلية بكتيرية من نوع *Bacillus cagulans* .


Mitochondrion
Microfilaments
Peroxisome
(microbody)
Flagellum
Nuclear
envelope
Chromatin
Nucleolus
NUCLEUS
Centrioles
Ribosomes
Microtubules
Lysosome
Rough
endoplasmic
reticulum
Plasma
membrane
Golgi apparatus
Smooth endoplasmic
reticulum

رسم (1.7) نظرة شاملة لخلية حيوانية

يشمل هذا الرسم العام والممثل لخلية حيوانية أكثر التراكيب انتشارا في الخلايا الحيوانية . فليس هناك من خلية واحدة تبدو هكذا .وفي داخل الخلية هناك العديد من المكونات الغشائية والتي تعرف بمجموعها بالعضيات (تصغير عضو Organ) . وأكثرها وضوحا هو 1- النواة حيث تتواجد أ-المادة الوراثية وما تحوي من جينات موروثة في جزيئات ال DNA .و جزيء ال DNA مرتبط مع بروتينات (الهستونات Histones) ومنظم إلى بناء يعرف بالكروماتين في خلية ليست في حالة انقسام ومنظم إلى بناء يعرف بالكروموسومات في خلية في حالة انقسام . والألياف الكروماتينية غير مميزة حيث تبدو كتلة متداخلة غير محددة المعالم . ب- نوية Nucleolus أو أكثر (Nucleoli) لبعض الخلايا تشارك في تكوين وتجميع الحبيبات الرايبوزومية ذات الوظيفة في صناعة البروتينات . والنواة محاطة ج- بغلاف نووي ثنائي الغشاء . وتحدث معظم الأنشطة الأيضية في الستوبلازم Cytoplasm .وهو يمثل كامل المنطقة بين النواة وغشاء البلازما المحيط بالخلية . والسيتوبلازم مليء بالعضيات المتخصصة والمعلقة في وسط شبه سائل يعرف بالسيتوسول Cytosol (محلول الخلية المائي) .2-- تشغل الشبكة الأندوبلازمية أو الشبكة البلازمية الداخلية (Endoplasmic reticulum = ER) معظم السيتوبلازم .وهي شبكة من الأنابيب والأكياس المعقدة الغشائية المتواصلة .و يفصل غشائها محتواها الداخلي عن سيتوسول الخلية . وهي على نوعين : أ- الخشنة RER تلك المزروعة بالرايبوزومات على سطحها الخارجي وب- الملساء SER تلك التي تفتقر لوجود الرايبوزومات . والعديد من البروتينات الغشائية العاملةخارج الخلية تصنع على هذه الرايبوزومات المرتبطة بغشاء الشبكة الإندوبلازمية. كما وتصنع أيضا العديد من الفوسفولبيدات .ولهذا فهي تلعب دورا أساسيا في تكوين الأغشية البيولوجية . 3- يتكون جهاز جولجي وهوعضي غشائي في السيتوبلازم من أكياس منحنية متراكمة ذات دور نشط في تصنيع وانضاج وتخزين وفرز وإفراز العديد من النواتج الكيميائية للخلية . وتتواجد عضيات أخرى غشائية مثل 4- الليسوسومات Lysosomes والتي تحوي خليط من الإنزيمات الهاضمة للمركبات الكبيرة 5- البيروكسيزومات التي تحوي إنزيمات مؤكسدة معتمدة الأكسجين لمواد متنوعة عضوية وفجوات مختلفة الأحجام والوظائف . 6-الميتوكوندريا عضيات تصنع معظم ال ATP في الخلية من حرق الوقود العضوي بالأكسجين .وتراكيب أخرى غير غشائية داخل الخلية مثل 7-الأنيبيبات الدقيقة و8- الألياف الدقيقة (والألياف الوسطية Intermediate filaments) مكونة الهيكل الخلوي Cytoskeleton .وتمتلك بعض الخلايا 9-أسواطا (أو أهدابا Cilia). وهو عضي هام في الحركة . وهي تجمع من الأنيبيبات الدقيقة . 10- السنتريول(المريكز) Centriole يتكون أيضا من الأنيبيبات الدقيقة ويتواجد قرب النواة . والأسواط والأهداب مثبتة في السيتوبلازم إلى 11- الأجسام القاعدية Basal Bodies .



رسم (١,٨) نظرة شاملة لخلية نباتية

هذا الرسم العام لخلية نباتية يوضح التشابه والاختلاف بين الخلية النباتية والخلية الحيوانية. كما هو في الخلية الحيوانية، الخلية النباتية محاطة (١) بغشاء بلازمي Plasma membrane (٢) وتحتوي نواة Nucleus محاطة بغلاف نووي Nuclear envelope (أ)والشبكة الكروماتينية Chromatin (ب) ونوية Nucleolus(ج).وتحتوي (٣)رايبوزومات Ribosomes و(٤) شبكة بلازمية داخلية ER على نوعين أ. خشنة RER وب.ناعمة SER .و(٥) جهاز جولجي Golgi apparatus و(٦) ميتوكوندريا Mitochondrion و(٧) بيروكسيزوماتPeroxisomes(٨) وألياف دقيقة Microfilaments (٩)وأنيبيات دقيقة Microtubules . إلا أن الخلية النباتية تحتوي أيضا عضيات محاطة بغشاء تعرف بالبلاستيدات Plastids . وأهم هذه البلاستيدات هي(١٠) البلاستيدات الخضراء Chloroplasts والتي تقوم بعملية التمثيل الضوئي محولة ضوء الشمس إلى طاقة كيميائية مخزنة في السكريات والمواد العضوية . وعضي آخر واضح في معظم الخلايا النباتية وخاصة المعمرة منها وهو(١١) الفجوة المركزيةCentral Vacuale.وتخزن هذه الفجوة مواد كيميائية وقد تحطم المواد العضوية الكبيرة .وتساعد بزيادة حجمها على زيادة حجم الخلية أي نموها دون تكلفة . وغشاء هذا العضي يدعى (١٢) التونو بلاست Tonoplast .وخارج غشاء بلازما الخلية النباتية يوجد جدار سميك يعرف، (١٣) بجدار الخلية Cell Wall(أيضا في الفطريات وبعض الكائنات الحية الأخرى Protists).ويساعد في الحفاظ على شكل الخلية . وكما يحمي الخلية من أي ضرر ميكانيكي وانتشار الماء (أوسموزية الماء). والمحلول الخلوي المائي Cytosol للخلايا المتجاورة متصل عبر قنوات عابرة للجدار والغشاء البلازمي تعرف(١٤)بالبلازموديسماتا Plasmodesmata .

أصل كوكب الأرض والمواد الكيميائية :

لقد تم تكوين وحدات البناء الأولية قبل بدء الحياة بعدة بلايين من السنين من مركبات بسيطة مثل الماء H_2O غاز الميثان CH_4 وغاز الهيدروجين H_2 وثاني اكسيد الكربون CO_2 والأمونيا NH_3 وغاز الثيوسياناايد SCN بوجود طاقة الإشعاع الشمسي والأشعة الكونية والبرق. وتم تكوين عدد من المركبات العضوية ذات الأهمية البيولوجية مثل الجلوكوز والأحماض الأمينية والقواعد النيتروجينية وسكر الرايبوز ومواد بروتينية في المختبر باستخدام جزيئات بسيطة وقوس كهربائي كمصدر للطاقة ودرجات حرارة وضغط مناسبة. ومثل هذه المركبات أيضاً تم اكتشاف وجودها في حفريات لبواقي صخرية ورسوبية تعود إلى ما يزيد عن ثلاثة بلايين سنة في عمق الزمن . وكيفية اتحاد العناصر لتكوين وحدات البناء الأساسية للمركبات الحيوية كبيرة الحجم يثير نقاشا حادا حول أصل الحياة الذي يعود إلى ما يزيد عن خمسة بلايين سنة .وأهم هذه السيناريوهات ما يقول أن أصل الكون عبارة عن غيوم من الغازات تجمعت معاً لتكون الشمس تحت تأثير الجاذبية . واهم هذه الغازات هو غاز الهيدروجين وغاز الهيليوم. والارتفاع الهائل للضغط وللحرارة عند المركز جعل من الشمس مفاعلا نوويا هائلا ما زال مصدرا ضخما للطاقة الشمسية. والكواكب الأخرى التي تكونت بنفس الطريقة ومن نفس المواد لم تكن بحجم الشمس حتى تبدأ سلسلة التفاعلات النووية.

وقد كان جو الأرض عند بداية تكوينها يختلف عما هو عليه اليوم. فكان يحتوي على أكسجين أقل ومواد عالية الفعالية من ماء ونيتروجين وثاني أكسيد الكربون وأول أكسيد الكربون وميثان وأمونيا وثاني أكسيد الكبريت وغاز الهيدروجين . وجعلت الخواص الكيميائية لهذه المركبات البدائية البسيطة الجو عالي الاختزال. بعكس جو الأرض اليوم فهو عالي التأكسد . وفي عام 1920 اقترح العالم أوبارن وهالدين Oparin and Halden كل لوحده الآتي : أن

الأشعة فوق البنفسجية من الشمس أو البرق (تمتص اليوم بواسطة طبقة الأوزون) يجعل هذه المركبات تتفاعل لتكون مركبات عضوية بسيطة مثل الأحماض الأمينية والقواعد النيتروجينية والسكريات. ولقد تم إثبات ذلك عملياً في مختبر ميللر وأوري Miller and Urey. ففي عام 1923 تم تعريض خليط من الغازات المكونة من الماء والميثان والأمونيا والهيدروجين إلى ما يشبه البرق ولمدة أسبوع. فكان الناتج يحوي مواد عضوية ذائبة في الماء. وأهمها : 1- الأحماض الأمينية مثل جليسين Glycine والانين- الفا وبيتا Alanine والجلوتاميك Glutamic والاسبارتيك Aspartic 2- والأحماض مثل الفورميكFormic والاستيك Acetic والجليكوليك Glycolic واللكتيك Lactic والسكسينيك Succinic وهيدروكسيل البيوتريك-الفا alpha-Hydroxy Butyric 3- ومواد نيتروجينية مثل الفا أمينوبيوتريك alpha-Amino Butyric ومثيل الانيـــن وحامض الامينـــو أستيـــك الثنائـــي Iminodiacetic acid وحامـــض الامينـــو اسيتوبروبيونيك Iminoacetopropionic acid واليوريا ومثيل اليوريا وغيرها الكثير. هذا بالاضافة إلى مواد غير ذائبة قطرانية (مواد مبلمرة). وبتغيير الظروف تكونت مواد أخرى هامة في بناء المركبات الحيوية. وكل هذا أدى إلى الاقتراح أن مثل هذه المركبات كانت أول المركبات المتكونة بكميات كبيرة على سطح الأرض. وتم تكوين القواعد النيتروجينية ايضاً بوجود ظروف مشابهة وبوجود مادة السيانيد HCN والماء والأمونيا. وتم تكوين السكريات ايضاً نتيجة بلمرة الفورمالدهايد.

وعليه ليس عجيبا أن تكون هذه المركبات وحدات البناء الأساسية للمادة الحية لكونها أكثرها إنتشاراً في جو الأرض حديثة التكوين. وهذه التفاعلات استمرت لفترة طويلة قد تصل الى 1.5 بليون سنة حيث يفترض تكون أول خلية بدائية في وسط مائي . والوسط المائي قد يكون المحيط أو بحيرات المد والجزر

والبحيرات الضحلة أو المستنقعات . ويزيد تبخر الماء من التركيز لهذه المركبات الكيميائية. وبالتالي إحتمال اتحادها معاً على سطح مواد محفزة Catalysts الى عديد الببتيد وعديد النيوكليوتيدات، وعديد التسكر في جو منخفض درجة الحرارة .

ظهور النظام الحي:

يمتلك النظام الحي المقدرة على مضاعفة الذات(تصنيع الذات) على الرغم من التعقيد المذهل لبناءه لتكوين النظام الحي المورث . فلا وجود لنظام من صنع الإنسان قادر على مضاعفة الذات. (هذا خلق الله فأروني ماذا خلق الذين من دونه). واحتمال التجمع لمكونات المادة الحية التلقائي العشوائي لتكوين الخلية احتمال ضئيل كاحتمال تكوين سفينة فضائية أو طائرة نفاثة من موادها الخام الأولية تلقائياً. فلا بدّ من وجود تجمعات بدائية النشأة سبقت تكوين ابسط أنواع الخلايا المعروفة اليوم. والقادرة على مضاعفة الذات بطرق موجودة أوغير موجودة الآن. وأهم هذه التجمعات هو المادة الوراثية. ومنها نشأت الحياة كما نعرفها اليوم.

والنـــظام البدائـــي القادر على مضاعفة الذات المقترح هو تجمع للأحمـــاض النووية الرايبوزية (RNA). فهو أيضا مثل أل DNA قادر على المضاعفـــة الذاتية. وكثيرا من الفيروسات ذات مـــادة وراثية من نوع ال RNA وليس ال DNA . وتصنيع مادة أل RNA في النشأة الأولى بتفاعلات كيميائية بسيطة محفزة بمواد غير متخصصة مثل الطين أو الصلصال وما أشبه ليست دقيقة الحدوث. فالسلالة من الجزيئات المتكونة (الأولاد) من مادة أل RNA لا تشبه أو غيرمكملة لمادة ال RNA المستخدمة كمصدر للمعلومات(قالب Template). فهي جزئياً مماثلة للجزيء الأصلي (الأب) .ومع تكرار هذه العملية من التصنيع عبر ملايين السنين تم أستنفاذ كل القواعد النيتروجينية. واصبح توفرها عاملا محددا

في تصنيع أحماض نووية رايبوزية جديدة. وأصبح اهم مصدر لها هو تحلل الجزيئات القديمة المحفزه بعوامل مساعدة غير متخصصة.

ولنفرض أن جزئياً من مادة أل RNA مثلاً ظهر صدفة غير قابل للتحلل لالتفافه. وهو يختلف عن أبناء عمومته من الجزيئات الأخرى. واصبح اكثر ثباتا لوجود روابط هيدروجينية داخلية في هذا الشريط . فان سلالة هذا الجزيء أيضا ستكون مقاومة للتحلل . وبالتالي ستنقرض أبناء العمومة غير المقاومة للتحلل. وسيسود هذا النوع من الجزيئات . والتي قد تتنوع أيضا لعدم الدقة في عملية المضاعفة .

والمرحلة التالية في نشوء وتطور الحياة هو وجود إمكانية الكفاءة والدقة في عملية مضاعفة مادة ال RNA . ثم ظهور مادة أل DNA مع الكفاءة والدقة في مضاعفتها . ثم مرحلة ظهور البروتينات كعوامل محفزة للتفاعلات بكفاءة ودقة وخصوصية عالية. ونشأة هذه المراحل غير مفهوم بوضوح. والحلقة المفقودة في عملية النشوء هي كيف أصبحت الأحماض النووية مصدراً للمعلومات لتصنيع البروتينات قبل وجود الرايبوزمات الحالية. فلا بدّ من وجود نظام ليس له أثر في النظام الحالي(تم انقراضه كلياً) وهو المسؤول عن إمكانية الترجمة للأحماض النووية إلى بروتينات على الرايبوزومات. وبعد وجود البروتينات , تم تكوين التجمع الرايبوزومي ذي الكفاءة العالية في عملية الترجمة ليحل محل النظام المفقود.

وهذا الافتراض يشبه الرافعات التي تستخدم لبناء المنشآت الضخمة. فبعد الانتهاء من البناء يتم إزالة هذه الرافعات للمواد المستخدمة في الإنشاء دون أن تترك أي اثر لوجودها. ولكن عدم وجود شهود على أي حدث يبقيه محض تحزير تعليمي . وبالتالي لن نكون على يقين في كيفية نشأة الحياة.

وهناك فرضية ممكنة للمضاعفة الذاتية وهي أن مادة ال RNA قادرة بالكامل ولوحدها على المضاعفة. وهذا ما يسمى بعالم الRNA. وهذه الفكرة مبنية على المشاهدة بأن بعض جزيئات ألRNA ذات مقدرة تحفزية مساعدة كالإنزيمات. وان الرايبوزومات تقريبا نصفها من البروتين ونصفها من أل RNA. ولهذا ليس غريباً أن يكون الرايبوزوم الأول مكون من مادة الRNA فقط .وإن ظهور البروتين في الرايبوزومات المتقدمة هو لزيادة الكفاءة والدقة في عملية الترجمة. ومن وجهة النظر هذه يعتبر ال RNA مادة الحياة الأولى. وان ظهور مادة ال DNA والبروتين هو لكونها اكثر كفاءة في تحقيق الهدف. وهو التكاثر الأكثر دقة. وتواجد النظام القادر على التكاثر الذاتي الذي نتكلم عنه في منطقة النشء الأولى .

ويعتمد تجمع المواد الأولية معاً على الانتشار والتصادم العشوائي.ولكن هذا أمر بدائي مقارنة مع وجود هذه المواد في حيز صغير كالخلية. وفصل هذا النظام بغلاف عن الوسط المحيط سيعطيه ميزات عن النظام المتواجد بدون غلاف. فالمحاط بغلاف يبعده عن التغيرات البيئية ويعطيه الاستقرار والأمان والاستمرارية في الحفاظ على الظروف الداخلية . وبالتالي اكثر مقدرة على التنافس ومقاومة الاختيار الطبيعي. والنظام الذي يكتسب بناء جديدا يضيف ميزات وخصائص ذات فوائد لوجوده سيسود وينتشر. وطبيعة هذا الغلاف الذي نعرفه اليوم هو غشاء دهني ثنائي الطبقة غير نافذ للمركبات القطبية . ويحدد وجود البروتينات الناقلة المتخصصة نوع المركبات التي يتم اختيارها من الوسط المحيط والسماح لها بالدخول إلى حجرة الخلية. وهذه العمليات مثل الانتقال النشط تحتاج إلى طاقة. ولهذا فإن استخدام الطاقة المتواجدة في المركبات الموجودة أصلا قد يكون سببا في استمرار وجود هذه النظم. ويصبح بعد ذلك النظام الأكثر مقدرة على استخلاص الطاقة من الوسط اقدر على الاستمرار. والمصدر المتوفر للطاقة هو الضوء بعد

نفاذ الموجود. وظهور الكائنات الحية القادرة على القيام بعملية التمثيل الضوئي لتوفير الطاقة اللازمة ستصبح هي الأكثر شيوعاً مثل السيانوبكتيريا Cyanobacteria. وتستهلك هذه العملية بصورها البدائية مواد مختزلة مثل ماء الكبريت H_2S. ونفاذ ماء الكبريت أدى إلى نشوء نظم تستخدم الماء في عملية التمثيل الضوئي. وهذا أدى الى ظهور كائنات حية جديدة قادرة على استخدام مصادر طاقة غير الضوء (أكسدة المواد العضوية المنتجة من عملية التمثيل الضوئي ذاتية التغذية) والله أعلم .

الكائنات الحية ليست في حالة اتزان مع الوسط المحيط بها :

خلال عملية نشوء وتطور النظام البيولوجي، أول ما تكون هو الغشاء الزيتي المحيط بالمواد الذائبة في ماء الخلية الأولية والعازل لها عن ما يحيط بها . فسمح لها بالتراكم بتركيز عال . إن الجزيئات والأيونات داخل الخلية تختلف عمّا هو موجود في الوسط الخارجي نوعاً وتركيزاً. والخلايا في المياه العذبة تحتوي أيونات عند تركيز يختلف عن ذلك في الوسط المحيط. وتتواجد البروتينات والأحماض النووية والسكريات والدهون في الكائنات الحية المائية . ولكنها مفقودة في الوسط المائي المحيط. وتكثر في الوسط المحيط المركبات البسيطة مثل ثاني أكسيد الكربون والماء. وعندما تموت الكائنات الحية المائية تتحلل محتوياتها إلى ثاني أكسيد الكربون وماء. وتصبح في حالة اتزان معها.

الفصل الثاني

العناصر في المادة الحية

العنصر:

العنصر Elements هو مادة لا يمكن تفككها إلى أبسط منها بتفاعل كيميائي عادي بسيط. وعدد العناصر في الكون تقريباً ١٠٩. سبعة منها تكون ما يزيد عن ٩٩% من المادة الحية الطازجة وهي الكربون C والأكسجين O والهيدروجين H والنيتروجين N والكالسيوم Ca والفوسفات Pi والكبريت S. وكتفسير أولي لانتشار الأكسجين والهيدروجين في المادة الحية يكمن في تواجد وأهمية جزيء الماء في المادة الحية. فلقد وجدت الحياة وهي قادرة على الاستمرار على التواجد فقط في وسط مائي. وخواص الماء كمذيب أساسية لجميع العمليات الحيوية بل لوجود الحياة نفسها.

وهناك عناصر أخرى وعددها تقريباً ١٦ موجودة في جميع الكائنات الحية بكميات قليلة تسمى العناصر النادرة Trace Elements . وتشمل النحاس Cu والحديد Fe واليود I والمغنيسيوم Mg والصوديوم Na والبوتاسيوم K والزنك Zn والكلور Cl والمنغنيز Mn والكوبلت Co والفلور F والموليبيديوم Mo والسيليونيوم Se والبورون B والكروم Cr والسيلكيون Si . وتتواجد كمية قليلة من الغازات الحرة في المادة الحية مثل الأكسجين O_2 والنيتروجين N_2 .

FIRST SHELL	Hydrogen $_{1}H$							Helium $_{2}He$
SECOND SHELL	Lithium $_{3}Li$	Beryllium $_{4}Be$	Boron $_{5}B$	Carbon $_{6}C$	Nitrogen $_{7}N$	Oxygen $_{8}O$	Fluorine $_{9}F$	Neon $_{10}Ne$
THIRD SHELL	Sodium $_{11}Na$	Magnesium $_{12}Mg$	Aluminum $_{13}Al$	Silicon $_{14}Si$	Phosphorus $_{15}P$	Sulfur $_{16}S$	Chlorine $_{17}Cl$	Argon $_{18}Ar$

رسم (٢,١) جزء من الجدول الدوري لأول ١٨ عنصر .

مبين عدد الإلكترونات في كل مستوى من الطاقة (مدار أو غلاف Shell) على شكل نقاط في حلقة دائرية . وهذه الحلقات لا تمثل حركة الإلكترونات الحرة ثلاثية الأبعاد . والعناصر مرتبة في صفوف . ويمثل كل صف امتلاء أحد الأغلفة .وتشغل الإلكترونات أولا المستوى الأدنى من الطاقة .ويتواجد إلكترون ذرة الهيدروجين الوحيد وإلكترونين ذرة الهيليوم في المستوى الأول (الأدنى) من الطاقة . ويملك العنصر التالي وهو الليثيوم ثلاث إلكترونات . ويملئ إلكترونين المستوى الأول للطاقة بينما يشغل الثالث المستوى الثاني للطاقة . ويوضح هذا السلوك للإلكترونات الاتجاه العام للمادة في التواجد في أدنى حالاتها من الطاقة الكامنة . ويشغل مستوى الطاقة الخارجي بإلكترونات تدعى غلاف التكافؤ Valence shell .ومن هذه العناصر فقط , الهيليوم والنيون والآرغون ذات ذرات ممتلئة الغلاف الخارجي. وتعرف بالعناصر الخاملة لعدم فاعليتها في كسب أو فقد الإلكترونات . أما العناصر الأخرى فهي غير مكتملة (ممتلئة) الغلاف الخارجي .ولهذا فهي نشطة كيميائيا . وتمتلك العناصر ذات الأعداد المتساوية من الإلكترونات في الغلاف الخارجي صفات كيميائية متماثلة (مثل الكلور والفلور) (Campbell 1999) .

الــذرة :

تتكون الذرة Atom من النواة Nucleus والتي تحوي البروتونات Protons والنيوترونات Neutrons ومن الإلكترونات التي تتحرك بسرعة الضوء وتدور في مداراتها حول النواة مكونة ما يشبه الضباب أو الغيوم . والبروتونات ذات شحنة موجبة والنيوترونات متعادلة الشحنة . وكل منهما ذات رقم ذري واحد Atomic Number ورقم كتلة واحد Mass Number . بينما الإلكترونات سالبة الشحنة وذات رقم ذري واحد ورقم كتلة صفرا (2000/1). ويمثل البناء الذري لأي عنصر بالرمز

$_{\text{الرقم الذري}}X^{\text{رقم الكتلة}}$ $\qquad$ $_{\text{Atomic Number}}X^{\text{Mass Number}}$

حيث X تمثل رمز العنصر. ويوضع رقم الكتلة في أعلى اليمين و الرقم الذري في أسفل اليسار. ويساوي الرقم الذري عدد كل من البروتونات والإلكترونات بينما رقم الكتلة يساوي مجموع عدد البروتونات والنيوترونات.

النظائر :

النظائر Isotopes ذرات لنفس العنصر ولها نفس الرقم الذري Atomic Number. ولكن تختلف في عدد النيوترونات و في رقم الكتلة Mass number . ويتواجد عدد من العناصر كخليط من النوع الأكثر شيوعا مع كميات مختلفة وقليلة لنظائر أخرى من نفس العنصر . وهذا الخليط يتكون من ذرات ذات ارقام كتل مختلفة. والنظائر ذات خصائص كيميائية وفيزيائية متماثلة . والنظائر عناصر مشعة وذات قيمة هامة في الدراسات البيولوجية وفي الطب والزراعة. ولهذا استخدمت النظائر بنجاح كبير في الدراسات البيولوجية والكيمياء الحيوية

والكثير من العلوم التطبيقية. فلقد استخدمت لتحديد عمر الكثير من المستحثات Fossils ولمعرفة الوسائط لكثير من معابر الأيض المختلفة .

وتقدر كمية النظائر بقياس نشاطها الإشعاعي أو باستخدام جهاز قياس طيف الكتلة لاختلاف كتلتها (وزنها) كما في نظائر الكربون $_6C^{14}$ و $_6C^{13}$ أو نظائر الهيدروجين $_1H^1$ (التريتيوم $_1H^3$ أو الديتيريوم $_1H^2$) .

فمثلا يمكن توضيح مكونات نظائر الهيدروجين $_1H^1$ المسماة بالديتيريوم (Deuterium = $_1H^2$ or D) ذي رقم الكتلة 2 وبالتريتيوم (Tritium $_1H^3$ or T) ذي رقم الكتلة 3 بالآتي :

	T	D	H
عدد النيوترونات	2	1	0
عدد البروتونات	1	1	1
عدد الإلكترونات	1	1	1
العدد الذري	1	1	1
رقم الكتلة	3	2	1

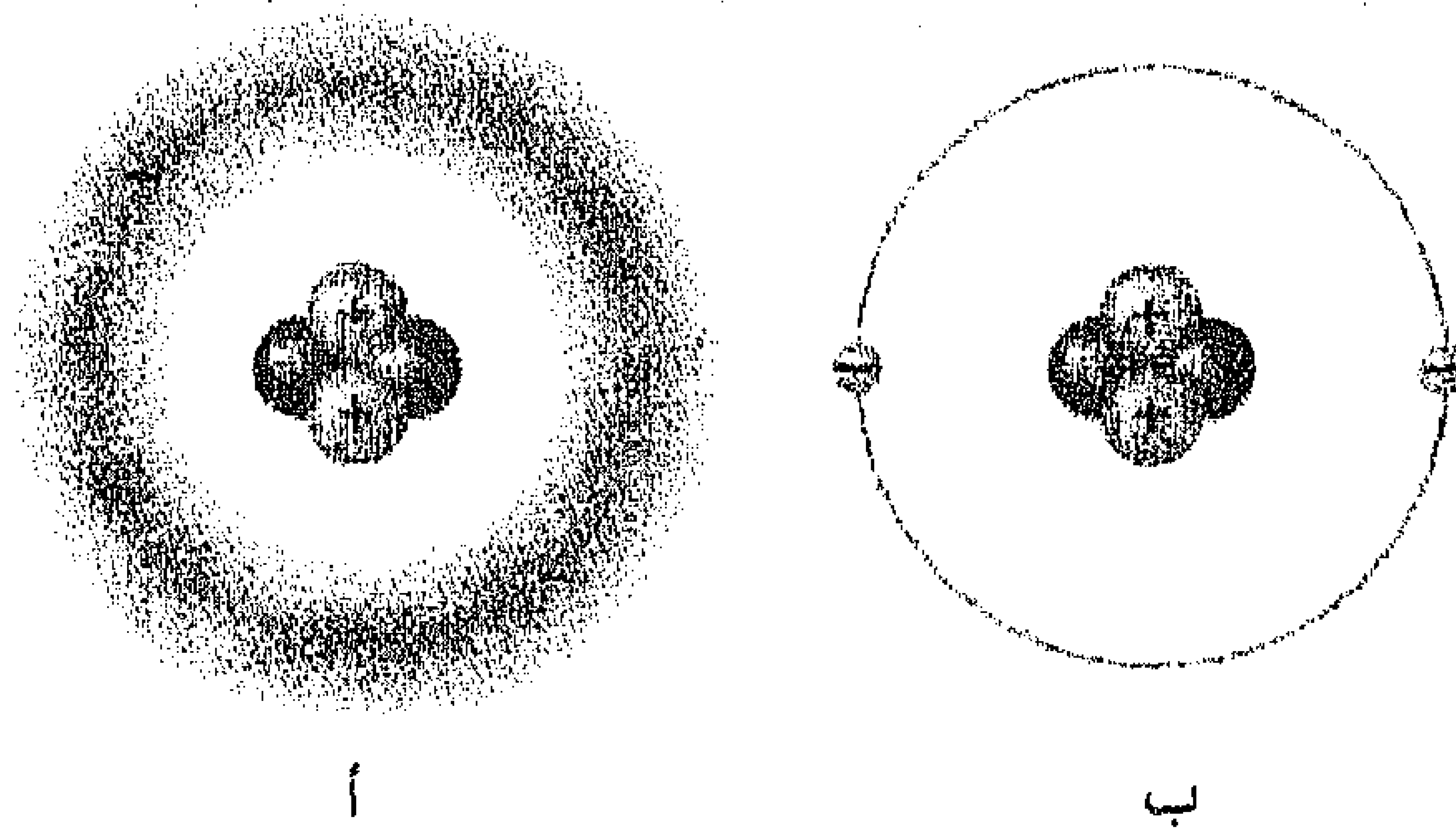
لوحة(2.1)توزيع الإلكترونات لبعض العناصر في مستويات الطاقة المختلفة.

تبين. Electron Distribution Among Energy Levels For a Few Elements. اللوحة رمز العنصر Chemical symbol وعدده الذري Atomic number ومستوى الطاقة (رقم المدار)Energy level . ويتواجد فقط إلكترونان في المدار(المستوى) الأول 1 st وثمانية في المستوى الثاني 2nd و18 في المستوى الثالث 3rd . وتمتلك الذرات المنفردة صافي شحنة متعادلة(صفر) لتساوي الإلكترونات مع البروتونات .والأيون هو ذرة (أو مركب) اكتسب أو فقد إلكترون واحد أو اكثر. ولهذا اكتسب صافي شحنة موجبة أو سالبـــــة . والنظائر ذرات لنفس العنصر تمتلك نفس العدد من البروتونات ونفس الرقم الذري ولكنهـــا تختلف بعدد النيوترونات وبالتالي في رقم الكتلة . فمثلا تمتلك ذرة الكربون العاديـــة C^{12} , 6 بروتونات و 6 نيوترونات بينما يمتلك نظيرها C^{13} 6 بروتونـــات و7 نيوترونات ويمتلك النظير C^{14} , 6 بروتونات و8 نيوترونات .

العنصر Element	رمز العنصر Chemical Symbol	العدد الذري Atomic Number	مستوى الطاقة Energy level 1st	2nd	3rd
Hydrogen	H	1	1	------------	
Helium	He	2	2	----------	
Carbon	C	6	2	4	------
Nitrogen	N	7	2	5	------
Oxygen	O	8	2	6	------
Neon	Ne	10	2	8	------
Sodium	Na	11	2	8	1
Magnesium	Mg	12	2	8	2
Phosphorous	P	15	2	8	5
Sulfur	S	16	2	8	6
Chlorine	Cl	17	2	8	7

الاتحاد بين الذرات :

الذرات الحرة في الطبيعة نادرة الوجود لعدم ثبات بنائها الإلكتروني . وتميل الذرات للاتحاد مع غيرها من الذرات لتكوين البناء الإلكتروني الأكثر ثباتا (الأقل في الطاقة) وذلك بملء الغلاف الإلكتروني الخارجي .وهذا الغلاف يستوعب لزوج من الإلكترونات كما في الهيدروجين والهليوم أو أربعة أزواج من الإلكترونات كما في معظم العناصر. ويكون اتحاد الذرات معاً جزيئات اكثر ثباتاً واقل طاقة. والجزيئات ذات بناء إلكتروني - ذري ثابت. وهو الذي يحدد هويتها وخصائصها الكيميائية والفيزيائية وشكلها الفراغي (توزيع الذرات في الفراغ أي البناء ثلاثي الأبعاد) . وتتحد الذرات معا بالمشاركة لإلكترونات المدارات الخارجية (الأبعد عن النواة) بالتساوي مكونة رابطة إلكترونية Covalent Bond . ويعزى ثبات البناء الإلكتروني - الذري لمجمل هذه الروابط في الجزيء . والروابط الإلكترونية قوية و نادراً ما تتكسر أو تتكون تلقائياً تحت الظروف الفسيولوجية السائدة .



رسم (٢,٢) نموذجان مبسطان لذرة الهيليوم (He) .

تتكون النواة من زوج من النيوترونات وزوج من البروتونات : أ- النواة محاطة بزوج من الإلكترونات سالبة الشحنة ممثلة بما يشبه الضباب (الغيوم) نظرا لسرعة حركتها . وتتناسب مع شدة التظليل في الرسم مع احتمالات التوزيع للإلكترونات في المدارات التي من الممكن أن تتواجد فيها ب- تمثل الدائرة معدل المسافة للإلكترونات عن النواة (المسافة ليست معبرة عن الحقيقة مقارنة مع حجم النواة). (Becker and Deamer)

طاقة الروابط :

يعــزى ثبات المركبات وخاصة العضوية منها حيــث الكربــون هــو العنصر الرئيسي لارتفاع طاقة الروابط Bonds Energy . ويعبر عنه بوحدات الطاقة (كيلو كالوري لكل مول) كما هو مبين بالأرقام التالية لكل رابطة :

C≡C(212) و C=C(146) و C-H(99) و C-O (84) و C-N(70) و C-C(83)

وطاقة الرابطة تمثل كمية الطاقة المنتجة عند تكوينها أو كمية الطاقــة اللازمة لكسرها .

فيتطلب تكوين الرابطة الإلكترونية تحرر قدر من الطاقة يقدر بحــوالي 65-170 كيلو كالورى لكل رابطة . ويتطلب تكسير هذه الــروابط إســتعمال نفس القيمة من الطاقة . وهي كمية ليست متوفرة تحت الظروف الفســيولوجية العادية من درجة حرارة وضغط وغياب العوامــل المحفــزة Catalysts مثــل الإنزيمات .

ويبدو جلياً أهمية ارتفاع طاقة الروابط في ثبات المركبات العضــوية. فمثلا المركبات الملونة تمتص طاقة الضوء المرئي . وأن طاقــة الإشــعاعات الشمسية للأطوال الموجية من 700-400 نانومتر تتراوح مــا بــين 40-70 كيلوكالوري لكل مول فوتون (اينشتين). فهي أقل من أقل " طاقــة رابطــة ". ولهذا فهي قليلة لتسبب كسراً لتلك الروابط. ولو لم يكن الأمر كذلك لما كــان وجود للمركبات العضوية . ولكن يسبب الضوء الممتص من قبل المواد الإثارة للإلكترونات Excitation .وكما يسبب زيادة فــي اهتزازهــا Vibration و/أو دورانها Rotation حول نفسها لاحتياج هذه الظواهر إلى كمية طاقة اقل من تلك اللازمة لكسر الروابط الإلكترونية .

ويعزى التأثير الضار للأشعة فوق البنفسجية Ultraviolet Light(UV) ذات الأطوال الموجية من 400-200 نانومتر إلى أن كمية كبيرة من الطاقة تحمل بهذه الأشعة. وتقدر تقريبا بحوالي 105-90 كيلوكالوري / مول (تتناسب كمية الطاقة للضوء عكسياً مع طوله الموجي) . ولهذا تسبب هذه الأشعة كسراً للروابط الإلكترونية الضعيفة مثل C-N ، C-O ، C-C . وتحمي طبقة الأوزون الماصة للأشعة فوق البنفسجية النظام البيولوجي من فعلها الضار .وإن منتجات الحضارة من الملوثات Pollutants المدمرة لطبقة الأوزون ,ستدمر بدورها الحياة على هذا الكوكب .

أنواع الروابط الإلكترونية :

تقسم الروابط الإلكترونية إلى أنواع . معتمدين في تقسيمها على :

أولا :عدد الإلكترونات المشتركة بين الذرات المرتبطة .

1- **الفردية** : تساهم كل ذرة بإلكترون واحد لتكوين الرابطة الفردية . وتمثل غالبا بخط مستقيم بين الذرتين المتحدتين . وتشبع كل ذرة غلافها الخارجي كما هو الحال في جزئ غاز الهيدروجين H_2 (H-H) وكذلك في الروابط C-C , C-H. ودوران الذرات (أوالمجموعات) حول الروابط الفردية يمكن الحدوث . ويسمى هذا النوع من الروابط بين ذرات الكربون في المركبات العضوية بالروابط المشبعة Saturated.

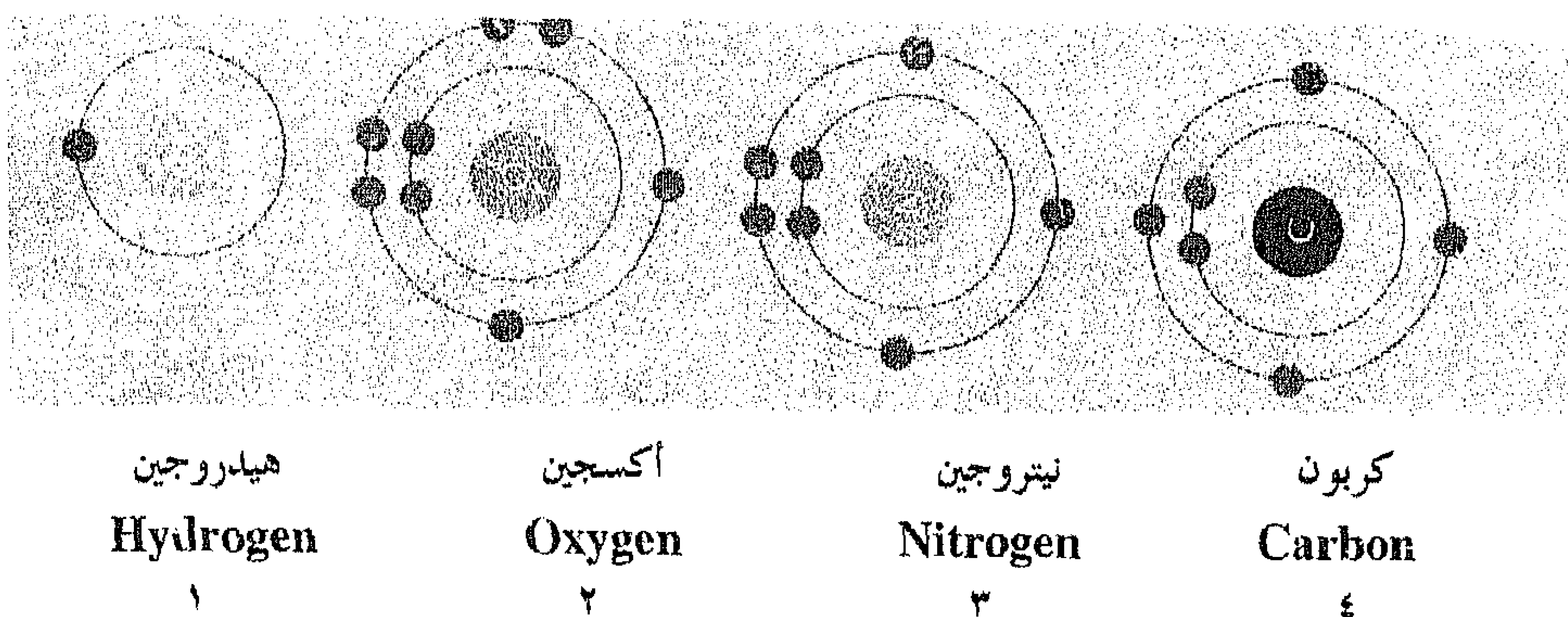
2- **الزوجية** : تساهم كل ذرة بزوج من الإلكترونات لتكوين الرابطة الزوجية . وتمثل غالبا بخطين متوازيين بين الذرتين المتحدتين . وتشبع كل ذرة غلافها الخارجي كما هو الحال في جزيء غاز الأكسجين O_2 (O=O) وكذلك في الروابط C=C , C=O , C=N.

ودوران الذرات (أو المجموعات) حول الرابطة الزوجيــة غيــر ممكن الحدوث .ويسمى هذا النوع من الروابط بين ذرات الكربــون في المركبات العضوية بالروابط غير المشبعة Unsaturated.

3- **الثلاثية** : تشارك كل ذرة بثلاث إلكترونات لتكوين الرابطة الثلاثيــة .وتمثل بثلاث خطوط متوازية بين الذرتين المتحدتين . وتشبع كــل ذرة غلافها الخارجي كما هو الحال في جزيء غاز النيتروجين N_2 (N≡N) وكذلك في الروابط C ≡C , C≡N.

4- **التعاونية** . قد تقدم احدى الذرات زوجا (أو أكثر) من الإلكترونــات للارتباط والاشتراك بها مع ذرة أخرى مستقبلة لتكــوين الرابطــة التعاونية Coordination .ويتم إشباع الذرة المستقبلة دون الإخــلال بالذرة المانحة .





رسم (٢,٣)مدارات الإلكترونات (أغلفة المكافئات) لأكثر أربعة عناصر شيوعا في المادة العضوية .

المكافئ هو عدد الروابط التي يمكن أن تكونها الذرة عادة . و يساوي عدد الإلكترونات اللازمة لملء غلافها الإلكتروني الخارجي (مكافئها الخارجي) .ويلزم تكوين الروابط الفردية مع ذرات أخرى زوج من الإلكترونات ويلزم تكوين الروابط الزوجية مع ذرات أخرى زوجان من الإلكترونات . فيحدد عدد الإلكترونات المطلوبة لملء الغلاف الخارجي (غلاف التكافؤ) للذرة عدد الروابط الممكن تكوينها لتلك الذرة . وتتكون كل رابطة إلكترونية فردية من زوج من الإلكترونات المشتركة بين الذرتين المرتبطتين . والهيدروجين والأكسجين والنيتروجين والكربون قادرة على عمل رابطة واحدة ورابطتين وثلاث روابط و أربع روابط على التوالي . (Campbell 1993)

ثانيا : محبة الذرات المرتبطة معاً للإلكترونات

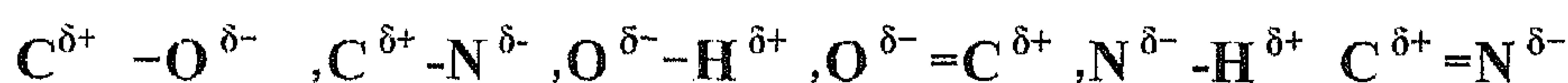
تمتلك بعض الذرات عددا يقل عن (٨) إلكترونات في غلافها الخارجي وتميل لاكتساب الإلكترونات لتصبح سالبة الشحنة وتعرف بالأنيونات Anions . وبعضها يحوي عددا يزيد عن (٨) وتميل لفقدها لتصبح موجبة الشحنة وتعرف بالكاتيونات Cataions . والبعض الآخر من الذرات غالبا يميل لإشباع حاجته من الإلكترونات عن طريق المشاركة المتساوية لعدد من الإلكترونات مع ذرات أخرى مثل معظم العناصر غير الأيونية كتلك التي تمتلك نصف العدد المطلوب لإشباع مدارها الخارجي كالهيدروجين والكربون.

وبعض الذرات شديدة المحبة(أو الرغبة) للإلكترونات Electrophilic مثل الأكسجين والنيتروجين. والبعض الآخر قليلة المحبة للإلكترونات Electrophobic مثل الهيدروجين والكربون. وبناء عليه تصبح الإلكترونات المشتركة إما متماثلة أو غير متماثلة التوزيع بين الذرتين. فتميل الذرات المحبة للإلكترونات إلى جذبها إليها اكثر من تلك الكارهة لها . ويترتب على هذا أن تكون الرابطة إما متماثلة أو غير متماثلة كهربائياً لكون الإلكترونات سالبة الشحنة . ويؤدي التوزيع المتماثل للإلكترونات بين ذرتين متساويتين في المحبة إلى تكوين الرابطة الإلكترونية غير القطبية Non-polar or Apolar بينهما. ومن أمثلة الروابط الإلكترونية غير القطبية Non-polar or Apolar نذكر الروابط التالية :



بينما يؤدي التوزيع غير المتماثل للإلكترونات بين ذرتين غير متماثلتين في المحبة إلى تكوين الرابطة الإلكترونية القطبية Polar بينهما .

ومن أمثلة الروابط الإلكترونية القطبية Polar نذكر الروابط التالية :



فواضح مما سبق وجود نوعين من الروابط الإلكترونية .

1. الروابط الإلكترونية غير القطبية:

تكثر الروابط الإلكترونية غير القطبية في المركبات العضوية غير القطبية مثل مركبات الهيدروكربون Hydrocarbon الأليفاتية Aliphatic والعطرية Aromatic. وجميعها لا تذوب في الماء بل تذوب في المذيبات العضوية. كما يشكل هذا النوع من الروابط الجزء غير القطبي للمركبات العضوية مزدوجة المحبة Amphipathic ،والذي يعرف بالذيل غير القطبي

الكاره للماء Hydrophobic . ويطرد هذا الجزء من المركب من الوسط المائي تلقائيا ليكون تجمعا جزيئيا وليتواجد في وسط غير مائي وغير قطبي داخل هذه التجمعات الجزيئية لمثل هذه المركبات .

2. الروابط الإلكترونية القطبية:

تتواجد الروابط الإلكترونية القطبية في المركبات القطبية مثل الماء وكذلك ثاني أكسيد الكربون وحامض الكربونيك وأملاح البيكربونات والمذيبات القطبية. وجميعها تذوب في الماء ولا تذوب في المذيبات العضوية. كما يمثل هذا النوع من الروابط المجموعات النشطة في الجزيء .ويشكل الجزء القطبي للمركبات العضوية مزدوجة المحبة Amphipathic والذي يعرف بالرأس القطبيPolar Head المحب للماء Hydrophilic . ويتداخل هذا الجزء من المركب مع الماء وليتواجد على سطح تجمعات جزيئية لمثل هذه المركبات . ووجود المركبات ذات الأجزاء القطبية والأجزاء غير القطبية شائع في المركبات العضوية الحيوية.

ويكسب عدم التماثل الكهربائي للرابطة القطبية الذرات المرتبطة معا قطبية جزئية Partial Polarization وشحنة كهربائية جزئية (غير كاملة التأين) .فلا يتم فقدان أو كسب للإلكترونات بالكامل . فتكتسب الذرات الكارهة للإلكترونات جزئياً شحنة موجبة(σ^+) Partial Positive Charge وتكتسب الذرات المحبة للإلكترونات جزئياً شحنة سالبة (σ^-) Partial Negative Charge. والحرف اليوناني دلتا (δ) يشير إلى أن قيمة الشحنة أقل من الوحدة.

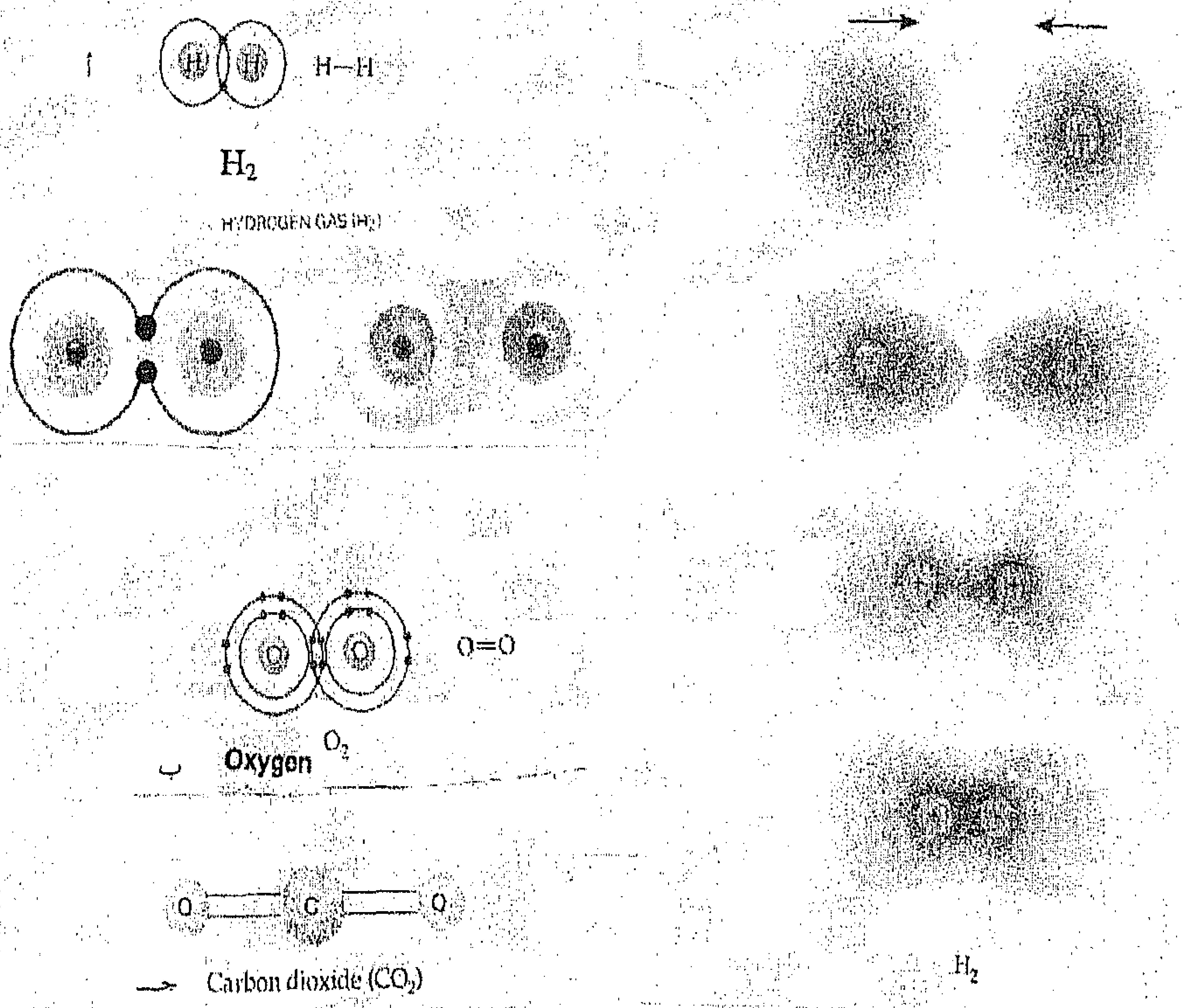
ويحدد نوع الروابط والبناء الذري – الإلكتروني Atomic -Electronic Configuration معظم الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركبات نذكر منها :

1- ذوبانه في الماء Solubility ودرجة تميؤه Hydration وتجمعه في الوسط المائي Aggregation.

2- نشاطه الكيميائي Biochemical Reactivity .

3- خصائصه الحامضية –القاعدية Acid-Base Properties ودرجة تأينIonization مجموعاته النشطة Function Groups .

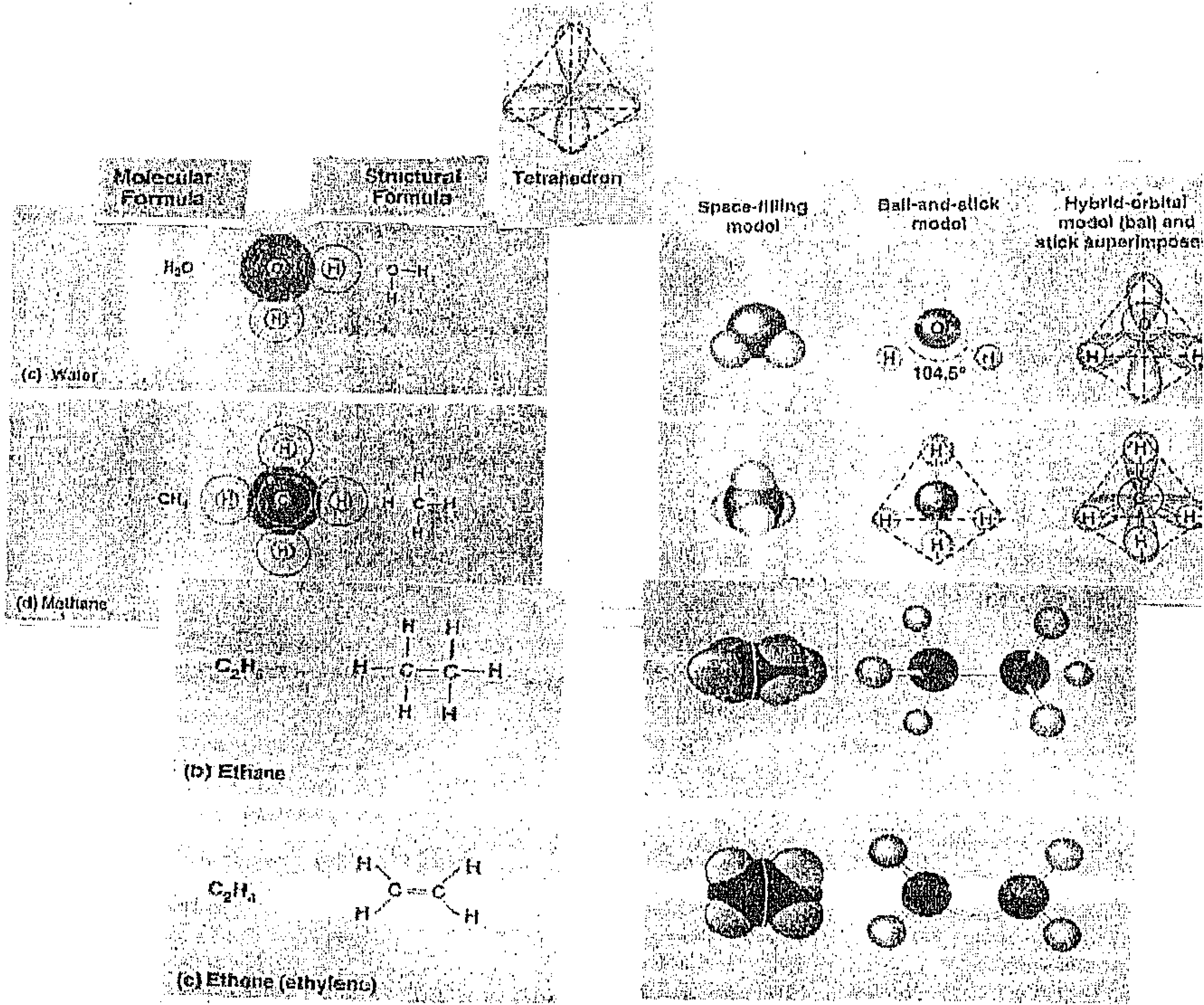
4- نوع التداخلات غير الإلكترونية Non-covalent Interactions التي تؤدي إلى تشكل الجزيء تلقائياً إلى اكثر الأشكال ثباتاً في الطبيعة Native Conformation .



رسم (٢،٤) الروابط الإلكترونية في جزيء الهيدروجين والأكسجين وثاني أكسيد الكربون

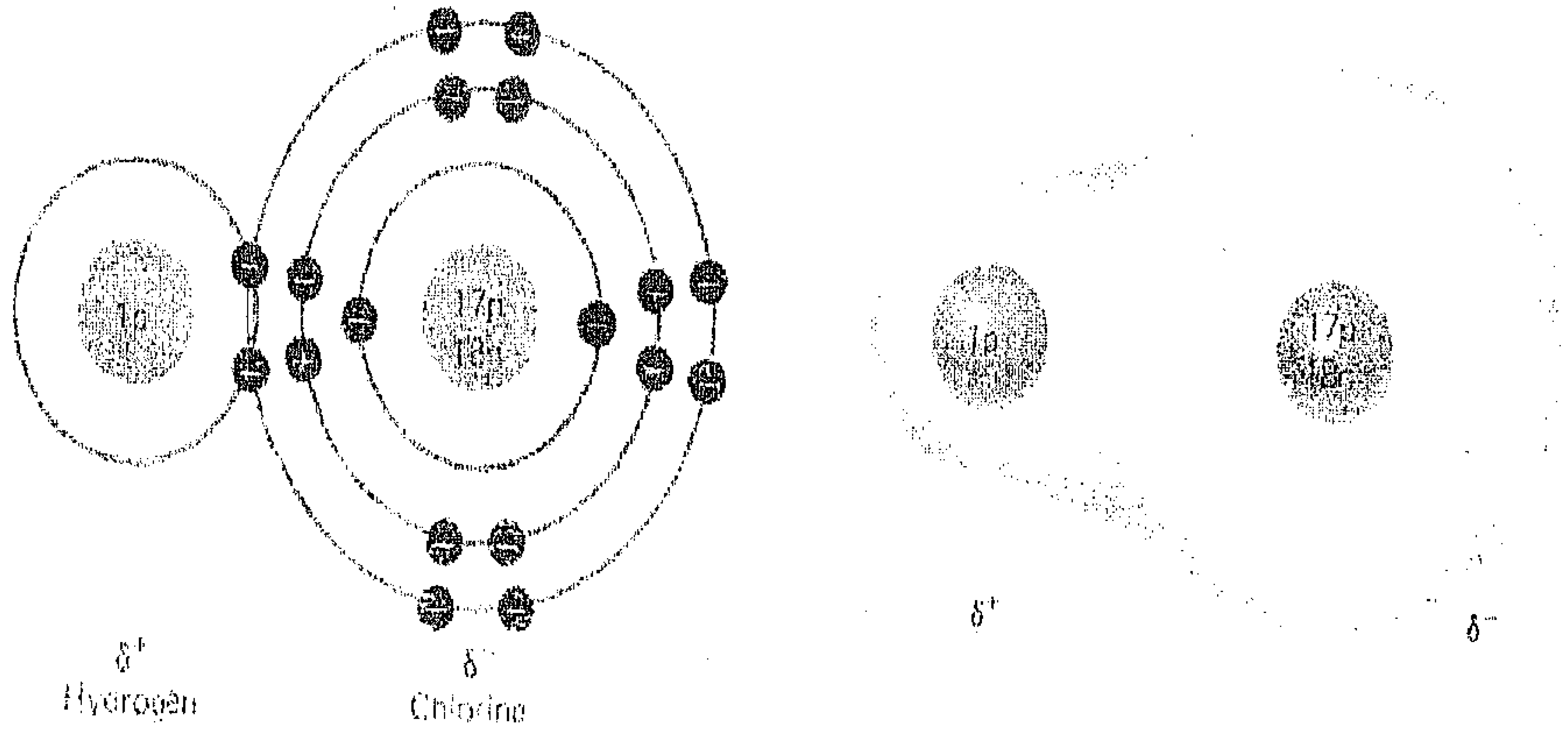
تتكون الرابطة الإلكترونية الفردية عندما تشترك ذرتان بزوج من الإلكترونات (إلكترون لكل ذرة).

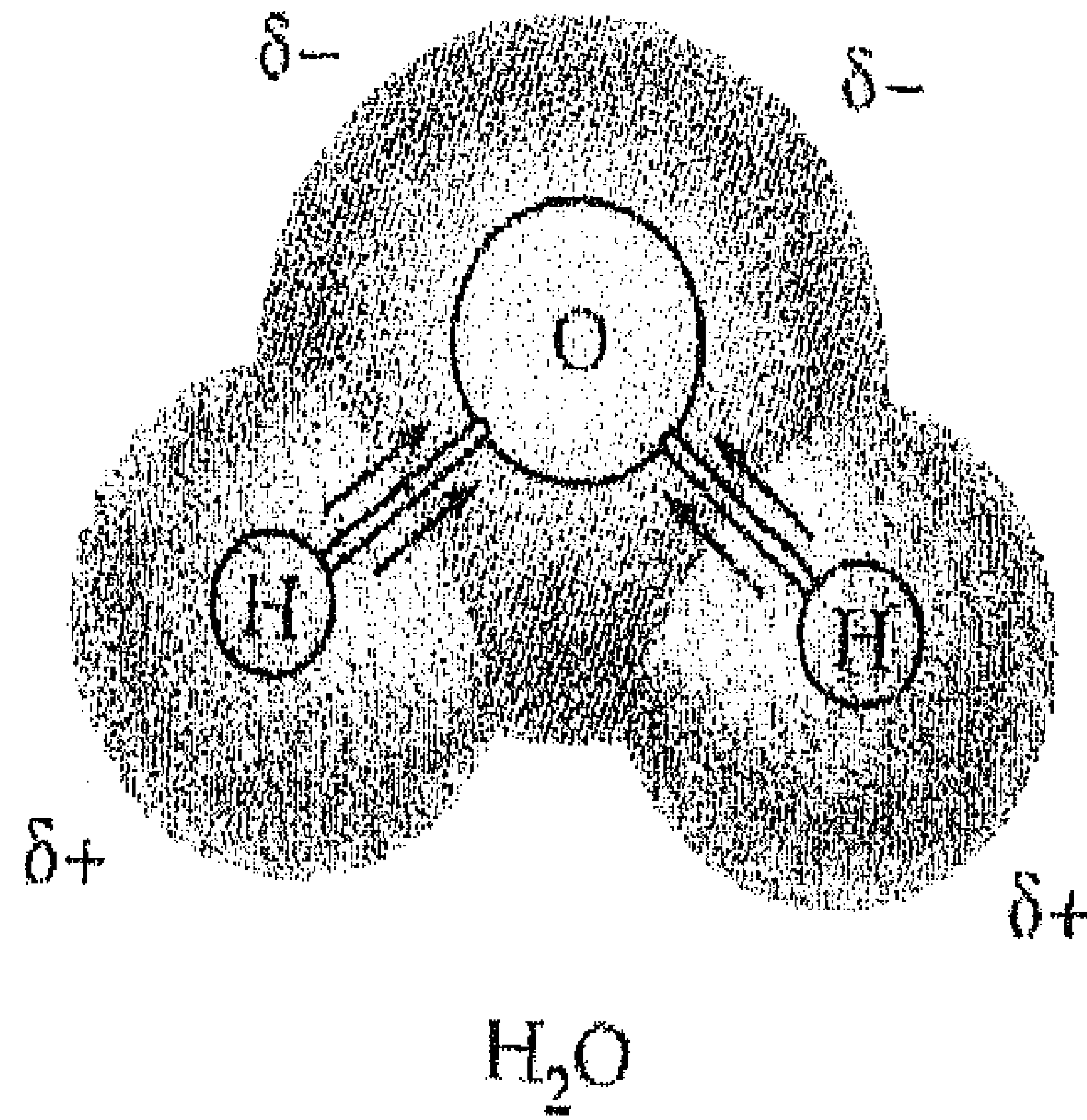
أ- جزيء الهيدروجين : تمتلك كل ذرة هيدروجين إلكترونا واحدا في مدارها الخارجي المتواجد في المستوى الأول من الطاقة . وتميل كل ذرة لكسب إلكترون أخر لملء مدارها الخارجي . وذرة الهيدروجين الحرة نشطة كيميائيا . فإذا تقابلت ذرتا هيدروجين حرتان فانهما تتحدان معا لتكوين جزيء الهيدروجين . وتتكون رابطة إلكترونية فردية بينهما بمشاركة كل ذرة لإلكترونها الخارجي الوحيد مع الذرة الأخرى . وبهذا تملأ كل ذرة غلافها الخارجي . ويتداخل ضباب الإلكترونات لكل ذرة (مدى حركة الإلكترون حول النواة) أولا وبعدها تتحد إلى مدار مشترك . وأنوية الذرات منجذبة إلى المنطقة الكثيفة لضباب الإلكترونات (حيث الإلكترونات أكثر تواجدا) بين النواتين . وطول الرابطة يحدده اتزان بين قوتين متضادتين . قوى جذب الأنوية الموجبة للإلكترونات السالبة وقوى الطرد بين الأنوية موجبة الشحنة . وتتكون الرابطة الإلكترونية الزوجية عندما تشترك ذرتان بزوجين من الإلكترونات (زوج لكل ذرة). ب- جزيء الأكسجين :تمتلك كل ذرة أكسجين ثلاثة أزواج من الإلكترونات في مدارها الخارجي. وتميل كل ذرة لكسب زوج من الإلكترونات لملء غلافها الخارجي . فإذا اتحدت ذرتا أكسجين , تتكون رابطة زوجية (زوج من الروابط الفردية) بالمشاركة لزوج الإلكترونات في الغلاف الخارجي (زوج لكل ذرة) . وبهذا تملئ كل ذرة غلافها الخارجي . ج- ثاني أكسيد الكربون . كل ذرة أكسجين مرتبطة إلى الكربون برابطة زوجية .وكل منها رابطة قطبية . ويمتلك الكربون جزئيا شحنة موجبة$\delta+$ وتمتلك كل ذرة أكسجين جزئيا شحنة سالبة$\delta-$. ولأن الجزيء مستقيم والروابط باتجاه معاكس , فالجزيء ككل غير قطبي . (Campbell 1999).



رسم (٢,٥) الروابط الإلكترونية وأشكال بعض المركبات العضوية البسيطة والماء :

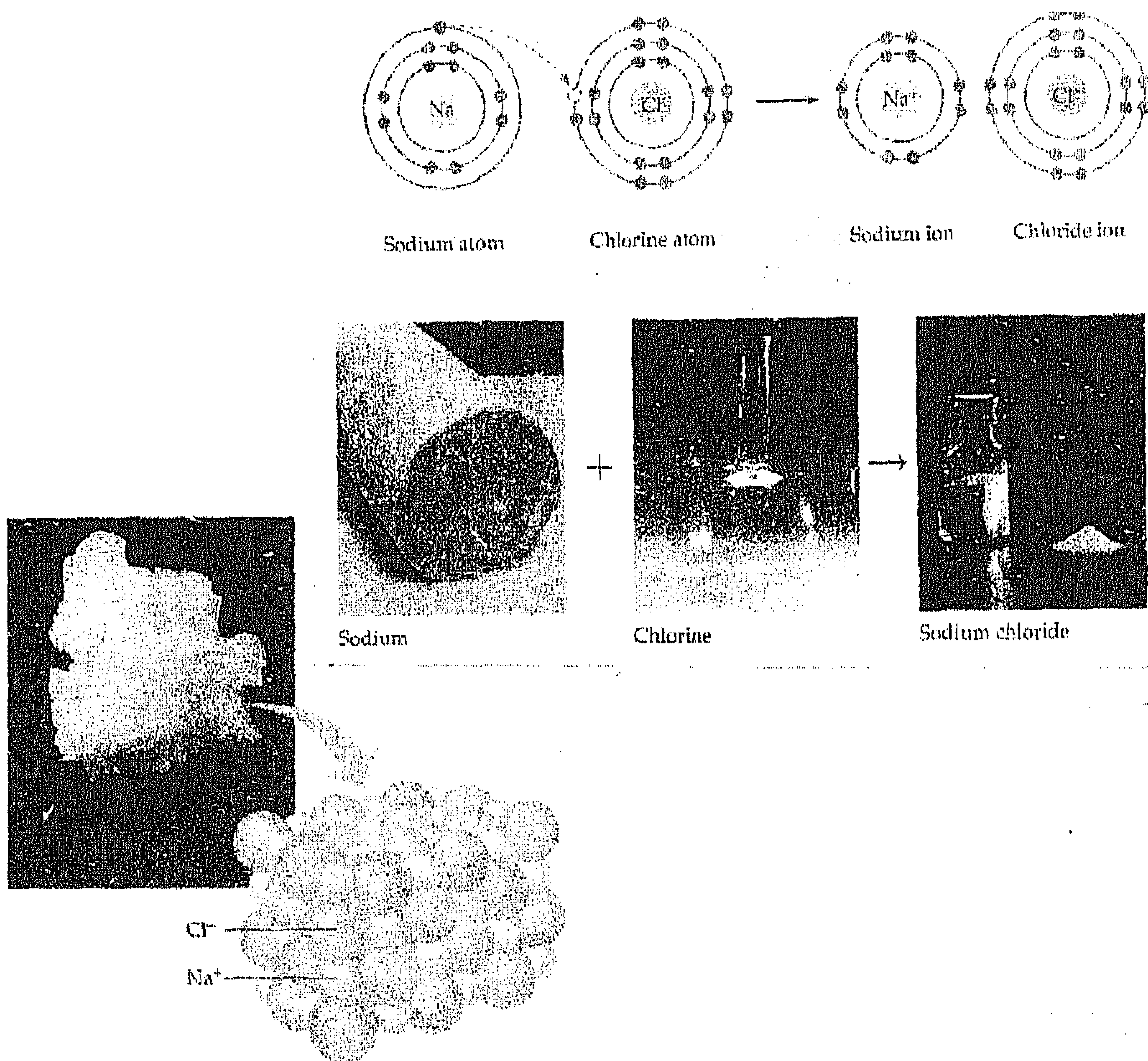
يبين الرسم بالإضافة إلى الصيغة الجزيئية والبنائية ثلاثة أنواع من النماذج لتمثيل شكل الجزيئات ثلاثي الأبعاد .أ- نموذج الحيز الممتلئ (الفراغ الممتلئ) الذي يبين شكل الجزيء أكثر وضوحا ودقة .وهو أكثر واقعية في التعبير عن شكل الجزيء. ب- نموذج العصا - الكرة يوضح الزوايا بين الروابط واتجاهها. ج- نموذج المدارات المشتركة أو المهجنة. وهو أكثرهم دقة ولكنه أكثرهم صعوبة . فالمدارات المشتركة أو المهجنة لغلاف التكافؤ الخارجي ممثلة بشكل يشبه دمعة العين أو نقطة الماء .والمدارات تمتد إلى الزوايا الأربعة لشكل مخروطي (هرمي Tetrahydron)افتراضيا .١- **الماء**. يتكون جزيء الماء من اتحاد ذرتي هيدروجين مع ذرة أكسجين بروابط فردية. وواضح في هذا النموذج شكل V لجزيء الماء بسبب مواقع المدارات المهجنة . والرابطتان الإلكترونيتان القطبيتان في جزيء الماء متباعدة بزاوية مقدارها ١٠٤,٥° .٢- **الميثان Methane** . ذرة الكربون قادرة على عمل أربع روابط إلكترونية في حيز ثلاثي الأبعاد . فتتحد أربع ذرات هيدروجين بروابط فردية مع ذرة كربون لتكوين غاز الميثان . والروابط الإلكترونية الأربعة غير قطبية. وتتجه الروابط إلى زوايا شكل مخروطي (مبين هنا بخط منقط) .وهذا التوزيع يجعل المسافة بين المجموعات المرتبطة مع ذرة الكربون في أقصى مسافة ممكنة .٣- **الايثان Ethane**. ترتبط ذرتا كربون برابطة فردية .ولا تتواجد جميع الروابط حول هذه الذرات في نفس المستوى.٤- **الإيثين Ethene(Ethylene)**. ترتبط ذرتا كربون برابطة زوجية .وتتواجد جميع الروابط حول هذه الذرات في نفس المستوى (Campbell 1999).





رسم (٢,٦) الرابطة القطبية

أ- يرتبط الكلور Cl مع الهيدروجين برابطة إلكترونية قطبية وذلك بالمشاركة لزوج من الإلكترونات بينهما (إلكترون من كل ذرة). وتجذب نواة ذرة الكلور زوج الإلكترونات المشترك بقوة اكبر من ذرة الهيدروجين . ويترتب على هذا أن تمتلك ذرة الكلور جزئيا شحنة سالبة δ^- .وتمتلك ذرة الهيدروجين جزئيا شحنة موجبةδ^+ . وفي المحلول المائي تفقد ذرة الهيدروجين الكترونها بالكامل إلى ذرة الكلور .وهذا ما يعرف بالتأين . ب- الروابط الإلكترونية القطبية في جزيء الماء : لكون الأكسجين أكثر محبة للإلكترونات من الهيدروجين يجذب الإلكترونات المكونة للرابطة المشتركة . ويكسب عدم التساوي هذا في مشاركة الإلكترونات ذرة الأكسجين جزئيا شحنة سالبة وذرة الهيدروجين جزئيا شحنة موجبة . الحرف اليوناني (δ) يشير إلى أن قيمة الشحنة أقل من الوحدة . (Campbell 1993 and Becker & Deamer 1991).



رسم (٢،٧) الرابطة الأيونية

تتكون الرابطة الأيونية من انتقال الإلكترونات بالكامل من ذرة إلى أخرى.أ- فينتقل إلكترون من ذرة الصوديومSodium الصلب (Na) إلى ذرة غاز الكلورين Chlorine (Cl) مكونا ملح الطعام من ذرتين مكتملة الأغلفة المكافئة. ويكسب فقد الإلكترونات هذا ذرة الصوديوم صافي شحنة موجبة بمقدار الوحدة (+١) .وتعرف بأيون الصوديوم Sodium Ion Na^+. بينما يكسب استقبال الإلكترون ذرة الكلور صافي شحنة سالبة بمقدار الوحدة (-١). وتعرف بأيون الكلوريد Chloride Ion Cl^-. والتجاذب بين الذرات مختلفة الشحنة (الأيونات) يعرف بالرابطة الأيونية . والأيونات قادرة على الارتباط مع أيونات أخرى مخالفة لها في الشحنة وليس فقط للأيون الذي تم معه انتقال الإلكترونات. فيتكون باتحاد معدن الصوديوم مع غاز الكلور السام مادة قابلة للأكل وهي ملح الطعام Sodium Chloride (ملح المائدة Table Salt) . وهكذا تظهر خصائص جديدة للمركبات . وبلورات ملح الطعام ماهي إلا تجمع لأيونات الصوديوم Na^+ وأيونات الكلور Cl^- المرتبطة معا بروابط أيونية . د- تذوب بلورة ملح الطعام في الماء بسهولة .فتنجذب المناطق موجبة الشحنة الهيدروجينية لجزيء الماء القطبي إلى أيونات الكلور السالبة . وتنجذب مناطق الأكسجين السالبة إلى أيونات الصوديوم الموجبة . ويغلف كل منها بغلاف مائي Hydration . وبهذا تضعف الرابطة الأيونية بينهما .
(Campbell 1993)

تصنيف المركبات العضوية :

تقسم الجزيئات Molecules الناتجة من اتحاد الذرات إلكترونياً إلى أقسام عدة معتمدين أسسا مختلفة في تقسيمها نذكر منها :

1-درجة القطبية أو ذوبانها في الماء :

أ- مركبات قطبية : وهي تلك المرتبطة ذراتها بروابط إلكترونية قطبية .وهذا النوع من المركبات شديدة الإذابة في الماء وغيره من المذيبات القطبية .ولهذا تسمى مركبات محبة للماء Hydrophilic (ماء = H_2O = Hydro ، محبة = Philos = Philic). وهي لا تذوب في المذيبات العضوية غير القطبية. ولهذا تدعى كارهة للدهون أو تخاف الدهون Lipophobic (دهون Lipo= Lipid ، وكره Phobic = Phobos) .

ب- مركبات غير قطبية: وهي تلك المرتبطة ذراتها بروابط إلكترونية غير قطبية مثل مركبات الهيدروكربون الأليفاتية أو العطرية . وهذا النوع من المركبات لا تذوب في الماء. ولهذا تدعى كارهة للماء Hydrophobic.ولكن تذوب في المذيبات الدهنية أو العضوية غير القطبية مثل الكلوروفورم والهكسان والبنزين وما أشبه.ولهذا تدعى Lipophilic .

ج- مركبات مزدوجة الرغبة Amphipathic : وهي تلك التي يتواجد بها كلا النوعين من الروابط الإلكترونية . وهذا النوع من المركبات هو الأكثر شيوعاً في النظام البيولوجي.ويحوي جزءا قطبيا محبا للماء وجزءا غير قطبي كارها للماء . وهذه المركبات قادرة على الذوبان في الماء وفي المذيبات الدهنية . بمعنى آخر هي مزدوجة الرغبة أو المحبة لكلا النوعين من المذيبات . وتتوقف درجة الذوبان على درجة قطبية

الجزيء . ويسمى الجزء القطبي بالمجموعة النشطة Functional Group أو الرأس القطبي Polar Head لزيادة فعاليته الكيميائية حيث تتواجد الروابط القطبية بين ذرات الكربون أو الهيدروجين والذرات المحبة للإلكترونات . ويدعى الجزء غير القطبي الجزء الخامل Inert Moiety أوالذيل غير القطبي Apolar Tail لخموله الكيميائي حيث تتواجد الروابط غير القطبية بين ذرات الكربون والهيدروجين .

2- **وجود ذرات الكربون :**

كما تقسم المركبات إلى :

أ- عضوية : حيث يكون الكربون العنصر الرئيسي في الجزيء بالإضافة للهيدروجين. وهي غالبا عطرية أو هيدروكربون أليفاتية مستقيمة ومتشعبة وحلقية .وتمتلك المركبات العضوية غالبا بالإضافة إلى الجزء غير القطبي أيضا جزءا قطبيا. فاتحاد الكربون مع الذرات المحبة للإلكترونات يكون ما يسمى بالمجموعات النشطة القطبية .

ب- غير عضوية: حيث أن الكربون ليس موجودا أو لا يمثل العنصر الرئيسي في الجزيء .ومن مثل هذه المركبات نذكر حامض الكربونيك H_2CO_3 والفورمالدهايد CH_2O وثاني أكسيد الكربون CO_2 وأملاح البيكربونات والأملاح المعدنية والماء .

3. **المجموعات النشطة في المركبات البيولوجية:**

تقسم المركبات العضوية حسب طبيعة المجموعة النشطة إلى :

أ- الكحولات المحتوية على مجموعة الهيدروكسيل OH-

ب- الأمينات المحتوية على مجموعة الأمين NH_2-

ج- الأحماض المحتوية على مجموعة الكربوكسيل COOH-

د- الألديهيدات والكيتونات المحتوية على مجموعة الكربونيل -CO- وهكذا.

4-عدد وحدات البناء

تصنف المركبات العضوية أيضا إلى:

1- أولية بسيطة Monomers . مثل الأحماض الأمينية والنيوكليتيدات وأحاديات التسكر.

2- ثنائية وحدات البناء Dimers . مثل ثنائيات الببتيد وثنائيات التسكر وثنائيات النيوكليتيدات.

3- قليلة وحدات البناء Oligomers . حيث يقل عدد وحدات البناء المرتبطة معا عن 15 وحدة .

4- عديدة وحدات البناء Polymers. حيث يزيد عدد وحدات البناء المرتبطة معا عن 15 وحدة .

والمجموعات النشطة في المركبات البسيطة (وحدات البناء الأولية) قادرة على دخول تفاعلات تكثيف تصنيعية Condensation Synthesis بإزالة الماء Dehydration لتكوين مركبات ثنائية وقليلة وعديدة وحدات البناء المتماثلة Homo أو المتنوعة Hetero . وتعرف عديدة وحدات البناء منها بالمركبات الكبيرة Macromolecules . وجميعها قابلة للتحلل المائي Hydrolysis بوجود الإنزيم المناسب . ومن أمثلة المركبات الكبيرة :

1- عديدة وحدات التسكر Polysaccharides المتماثلة أو المتنوعة: والمكونة من نوعين غالباً والمرتبطة وحداتها معا بروابط جليكوزيدية Glycosidic Bonds.

2- عديدة النيوكليوتيدات Polynuceotides: والمكونة من أربع أنواع دائما كما في كل من أل DNA وألـــ RNA والمرتبطــة معــا بــروابط الفوسفات ثنائية الإستر Phosphodiester Bonds

3- عديدة الببتيد Polypeptides: والمكونة من عشرين حامضــا أمينيــا والمرتبطة معا بروابط ببتيدية Peptide Bonds.

أنواع المجموعات النشطة في المركبات العضوية البيولوجية :

إن أهمية تواجد المجموعات النشطة في المركبات الحيويــة المختلفــة يقودنا لوجوب استعراضها كيميائيا على النحو التالي :

أولاً – البسيطة :

1- مجموعة الهيدروكسيل O-H- : الناتجة من ارتبــاط الأكســجين مــع الهيدروجين . والموجودة في الماء والسكريات ومشتقاتها من المــواد النشويـــــة بشــكل عــام . وتتواجـــد فـــي الكحــولات مثــل الجلسرول HOCH2-CHOH-CH2OH .ويمتلك الجلسرول ثــلاث مجموعات هيدروكسيل مرتبطة مع هيكله الكربوني. وتحوي الشــموع مجموعة هيدروكسيل واحدة . والميثانول Methanol(كحول الميثيل) وهو أبسط الكحولات يشبه غاز الميثان باســتثناء أن ذرة هيــدروجين استبدلت بمجموعة هيدروكسيل . والإيثانول Ethanol(كحول الإيثيل) وهو ذو ذرتي كربون المكون الرئيسي للمشروبات الروحية. والكنابينول رباعي الهيدروجين Tetrahydro Cannabinol يعتبر المكون النشط المتواجد في الحشيشة.

2- مجموعة الكربونيل C=O : الناتجة من ارتباط الأكسجين مع الكربون برابطة زوجية .وقد تكون هذه طرفية وتسمى مجموعة الدهيدية

Aldehyde كمـــا فـــي الجلسرالدهيـد Glycealdehyde HOCH2-CHOH-CHO. وكما تتواجد أيضا في السكريات الألدهيديـــة (Aldoses).وقد تكون داخلية وتسمى مجموعـــة كيتونيـــة Ketone كما في الأسيتون ثنائي الهيدروكسيـــل Dihydroxy Acetone **$HOCH_2$-*CO*-CH_2OH**، وتتواجد أيضا فـــي السكريات الكيتونية (Ketoses) .وكذلك في رابطة الببتيـد CONH- ورابطة الإستر-COOC- ورابطة الأمـيد $CONH_2$-

3- مجموعة الكربوكسيل الحامضـية : الناتجـة مـن تواجـد مجموعـة الهيدروكسيل والكربونيل مرتبطة لنفس ذرة الكربون . وسميت كذلك لمقدرتها على التأين في الوسط المائي ومنحها للبروتون مكتسبة بذلك شحنة سالبة ومسببة حموضة الوسط. فهي تتأين في وسط مائي منتجة بروتونات موجبة الشحنة ومجموعة الكربوكسيل سالبه الشحنة . وهي ذات رقم لثابت التأين يساوي 4.0 (pKa = ~ 4.0). وتتواجد هـذه المجموعـــة فـــي الأحماض العضوية (الأحماض الكربوكسيلية R-COOH) مثل حامض الخليك (المتواجد في الخل) وكذلك في الأحماض الأمينيـة H2N-CHR-COOH. وتتواجـد مجموعـة الكربوكسيل الحامضية دائما على طرف الهيكل الكربوني . كما تتواجد كذلك في حـامض الكربونيـك Carbonic Acid (HO-COOH) وحامض الفورميـك الفـوقي Performic Acid (H-COOOH) وحامض الفورميك Formic Acid (H-COOH) . وتعتبـر نملـة الفورميسين Formicine Ants والتي تشكل ما مقداره 10% من نمل هذا الكوكب ,مصنعا صـغيرا لحـامض الفورميـكFormic Acid. ويستخدم النمل الحامض العضوي للدفاع وللاتصـال الكيميـائي مـع

أعضاء المجموعات الأخرى . ولقد قدر أن أل 100 تريليون من هذا النمل على هذا الكوكب يفرز ما يقدر بحوالي 10 بليـون كغـم مـن حامض الفورميك في الجو كل عام .

4- مجموعة الثيول Thiole (-SH) : الناتجة من اتحاد ذرة الكبريـت مع الكربون والمتواجدة في الحامض الأمينـي السيسـتين Cysteine والجلوتاثيون (ثلاثي الببتيد). وهي مجموعة قابلة للتأكسد .

5- مجموعة السلفايد -S- :المتواجدة في الحـامض الأمينـي المثيـونين Methinine ومراكز كبريت- الحديد Iron-Sulfur Centers.

6- مجموعات قاعدية : الناتجة من ارتباط النيتروجين مع الكربـون . وهي قادرة على استقبال أيون البروتون في الوسط المائي المتواجـدة فيه مكتسبة بذلك شحنة موجبة .وهـي ذات قـدرة علـى اجتـذاب البروتون من الماء. ولهذا تقلل درجة الحموضة للمحلول الموجودة فيه مسببة ارتفاعاً في رقم الحموضة (تجعل المحلول قاعدياً) . ومن هـذه المجموعات نذكر:-

أ- مجموعة الأمين الأولى Primary Amine ($R-NH_2$) . وتتواجـد هذه المجموعة في الأمينات وفي الأحماض الأمينية مع مجموعـة الكربوكسيل وفي مركب السفنجوزين Sphingosine مع مجموعـة الهيدروكسيل.

ب - مجموعة الأمين الثانيـة Secondary Amine (R=NH or R-NH-R) : وتتواجد هذه المجموعة في الحـامض الأمينـي البـرولين (وتسمي إمينو Imino) وفي رابطة الببتيد.

ج- مجموعة الأمين الثالثة : Tertiary Amine : وتتواجد هذه المجموعة في مادة الكولين Choline



$$OH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}N^+\text{-}(CH_3)_3$$

وتتواجد ذرات النيتروجين في الكثير من المركبات غير الحلقية متنوعة الذرات Heterocyclic مثل مركب البيوريت Biuret $NH_2CO\text{-}NH\text{-}CONH_2$ واليوريا $NH_2\text{-}CO\text{-}NH_2$ ومجموعة الجوانيدين Guanidine والتي تحوى ثلاث ذرات نيتروجين .وتتواجد مجموعة الجوانيدين في الحامض الأميني آرجنين وفوسفات الآرجنين وكذلك في الكرياتين وفوسفات الكرياتين .



$$\text{-}NH\text{-}CNH\text{-}NH\text{-}CONH_2$$

وتتواجد ذرات النيتروجين في الكثير من المركبات الحلقية متنوعة الذرات Heterocyclic مثل :

1- مجموعة الإميدازول Imidazole: وهي حلقة خماسية تحوي ذرتين من النتيروجين ورابطتين زوجيتين. وهي تتواجد في الحامض الأميني الهستيدين Histidine ومشتقاته مثل الهستامينHistamine .

2- مجموعة الإندول Indole : وهي حلقة خماسية تحوي ذرة نيتروجين والمندمجة مع حلقة بنزين . وهي تتواجد في الحامض الأميني التربتوفان Tryptophane ومشتقاته مثل السيروتونين Serotonine والتربتامين Tryptamine .

3- مجموعة البيريميدين Pyrimidine : وهي حلقة سداسية تحوي ذرتين من النيتروجين. وهي مكون أساسي للقواعد النيتروجينية مثل اليوراسيل والثايمين والسيتوسين في النيوكليوتيدات .

4- مجموعة البيورين Purine : وهي اندماج لحلقة الإميدازول مـع حلقـة البيريميدين. وهي أيضا مكون أساسي للقواعد النيتروجينية مثل الجوانين والأدينين في النيوكليوتيدات .

5- مجموعة البيريدين Pyridine : وهي حلقة سداسية ذات ذرة نيتـروجين واحدة وتتواجـد فـي فيتامينـات النياسـين Niacin والبيرودوكسـين Pyridoxine ومشتقاتهما النشطة بيولوجيا.

6- مجموعة الثيازول Thiazole :وهي حلقة خماسية ذات ذرة كبريت وذرة نيتروجين . وتتواجد في فيتامين الثيامين (Thiamine = B1) .

7- مجموعة البتيريدين Pteridine : وهي اندماج لحلقتين كل يحوي ذرتي نيتروجين. وتتواجد في البيوبتيرين Biopterin وحامض الفوليك Folic acid.

8- حلقة الآزألوكسازين Isoalloxazine Ring : وهي تحوي أربـع ذرات نيتروجين . وتتواجد في فيتامين ب2 (الفلافين) .

9- حلقة البيرول Pyrrole :وهي تحوي ذرة نيتروجين واحدة . وتتواجد في حلقة البورفيرين في الهيم Hem والكلوروفيل .

ثانياً – المشتقة :

تتفاعل المجموعات البسيطة النشطة معا مكونة المزيد من المجموعـات الفعالة الأخرى وتعرف بالروابط أو المجموعات . ونذكر منها :

1- رابطة الاستر: وتنتج من تفاعل الحامض (عضوي أو غير عضوي) مع مجموعة الهيدوكسيل في الكحول . ومن أمثلة ذلك:

أ- إسترات الأحماض العضوية (مجموعة الكربوكسيل) كما في الليبيدات المتعادلة (الزيوت والشحوم) مثل ثلاثي أسيل الجلسرول Triacyl Glycerides .

ب- إسترات حامض الفوسفوريك غير العضوي (إسترات الفوسفات) لكثير من الأيضيات ولمدخلات تصنيع الليبيدات الفسفورية مثل فوسفات السيراميد Ceramide Phosphate وثنائي أسيل فوسفات الجلسرول Diacyl Glycerol Phosphate(DAG) ووحدات بناء الأحماض النووية من النيكليوزيدات أحادية الفوسفات Nuclesides Monophosphate . وتتواجد معظم الوسائط الأيضية مرتبطة مع مجموعة الفوسفات سالبة الشحنة لمنع خروجها من الخلية.

ج- رابطة الفوسفات ثنائية الاستر الناتجة من تفاعل حامض الفوسفوريك مع مجموعتين كحوليتين . وتتواجد في جميع الليبيدات الفوسفورية والأحماض النووية .

وينتج من تفاعل حامض الفوسفوريك مع مواد أخرى روابط ومجموعات متنوعة أخرى نذكر منها :

د- رابطة فوسفات الإينول الناتجة من اتحاد مجموعة الفوسفات مع مجموعة الإينول كما في فوسفات إينول حامض البيروفيك Phosphoenole Pyruvate . وهي رابطة عالية الطاقة .

هـ- رابطة فوسفات الجوانيدين الناتجة من تفاعل مجموعة الجوانيدين مع حامض الفوسفوريك غير العضوي كما في فوسفات الكرياتين Creatine Phosphate وفوسفات الآرجنين Arginine Phosphate .وجميعها مواد هامة في تخزين ونقل الطاقة .

وينتج من تفاعل الحامض العضوي مع القواعد النيتروجينية روابط ومجموعات متنوعة نذكر منها :

2- رابطة الببتيد : والناتجة من تفاعل مجموعة الكربوكسيل مع مجموعة الأمين للأحماض الأمينية في البروتينات .

3- رابطة الأميد : وتنتج من تفاعل الأمونيا مع مجموعة الحامض في الأحماض الأمينية كما في الجلوتامين Glutamine والأسبارجين Aspargine . كما وتنتج رابطة الأميد من تفاعل مجموعة الأمين في السفنجوزين مع الأحماض العضوية مكونة مركب السيراميد . وتنتج كذلك من اتحاد بعض الفيتامينات مثل البيوتين وحامض الليبويك مع البروتينات .

4- رابطة الأنهيدرايد Anhydride : وتنتج من تفاعل الحامض مع نفسه أو مع غيره من الأحماض . ومن أمثلة ذلك تفاعل حامض عضوي مع آخر غير عضوي مثل 1 ، 3 – ثنائي فوسفات حامض الجلسيريك 1,3-Bisphosphoglyceric Acid مختلط رابطة الأنهيدرايد . وتفاعل حامض غير عضوي مع آخر غير عضوي مثل ثنائي الفوسفات Pyrophosphate متماثل رابطة الأنهيدرايد . وتتواجد رابطة الأنهيدرايد Anhydride أيضا في النيكليوزيدات ثنائية وثلاثية الفوسفات Nuclesides Di and Triphosphate.

وتعتبر جميع روابط الأنهيدرايد حاملة للطاقة حيث إنها عند تحللها مائياً تحت ظروف قياسية تعطى ما يزيد عن 7 كيلو كالوري من الطاقة لكل مول . ولذلك تستخدم كناقلات للطاقة أثناء عمليات الأيض لاستخدامها في تصنيع جزيء الأدينوزين ثلاثي الفوسفات .

5- رابطة الإستر الكبريتية Thioester Bond: وتنتج من تفاعل الحامض العضوي مع مجموعة الثيول . وهي أيضا رابطة ناقلة للطاقة. وتستخدم لنقل مجموعات نشطة أي ذات فعالية عالية في عمليات البناء والهدم وخاصة للمواد الدهنية .

والعديد من الروابط تتكون نتيجة تفاعل داخلي بين مجموعات في نفس الجزيء نذكر منها .

6- رابطة شبه الأسيتال وشبه الكيتال : ينتج من تفاعل مجموعة الألدهيد أو الكيتون مع مجموعة الهيدروكسيل رابطة شبه الأسيتال وشبه الكيتال على التوالي كما في السكريات الحلقية .

7- الرابطة الجليكوزيدية: الناتجة من تفاعل مجموعة الكحول في شبه الأسيتال مع كحول آخر. وهي رابطة إيثر . وتدعى بالرابطة الجليكوزيدية- الأكسجينية O-Glycosidic Bond .وتتواجد هذه في النشويات من ثنائية التسكر وقليلة التسكر وعديدة التسكر ومشتقاتها وفي بعض أنواع البروتينات الكربوهيدراتية O-Linked Glycoproteins . وتعرف الرابطة الجليكوزيدية أيضا برابطة الكيتال للمركبات الكيتونية والاسيتال للمركبات الألديهيدية.

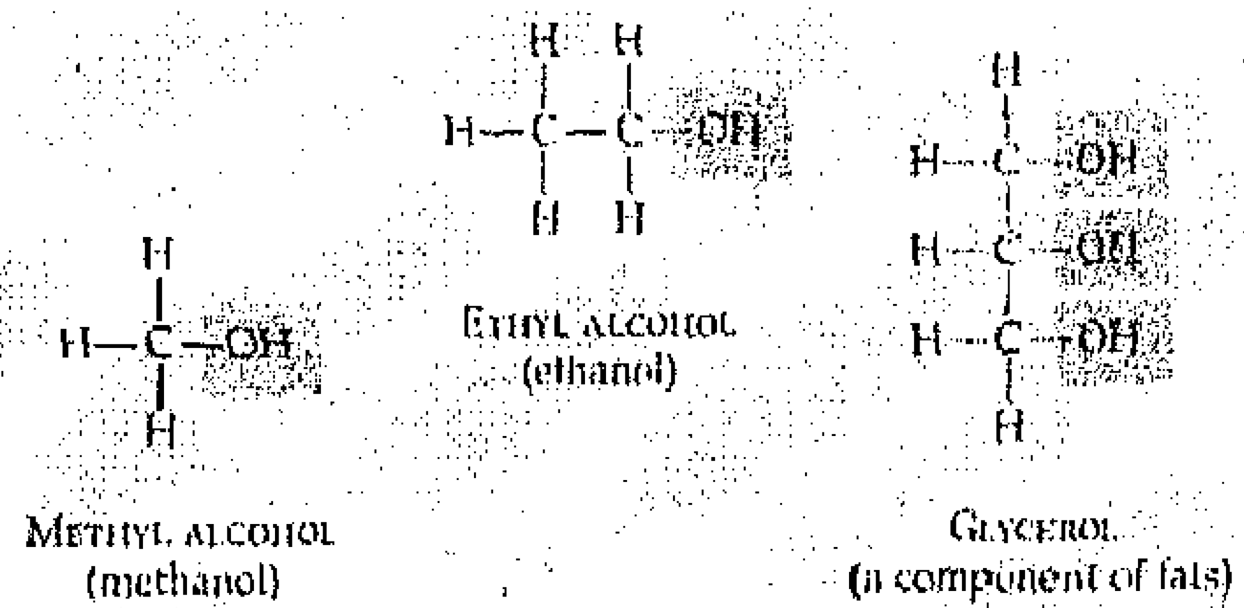
8- الرابطة الجليكوزيدية - النيتروجينية N-Glycosidic Bond . تنتج من تفاعل الكحول (مجموعة الهيدروكسيل) مع مجموعة قاعدية .وتتواجد هذه في النيوكليوزيدات بين ذرة النيتروجين رقم 9 في حلقة البيورين أو رقم واحد في حلقة البيريميدين ومجموعة الهيدروكسيل لذرة الكربون رقم 1 في جزيء السكر (ذرة الكربون الأنومرية Anomeric Carbon Atom) . وكما تتواجد مثل هذه الرابطة في بعض البروتينات الكربوهيدراتية N-Linked Glycoproteins.

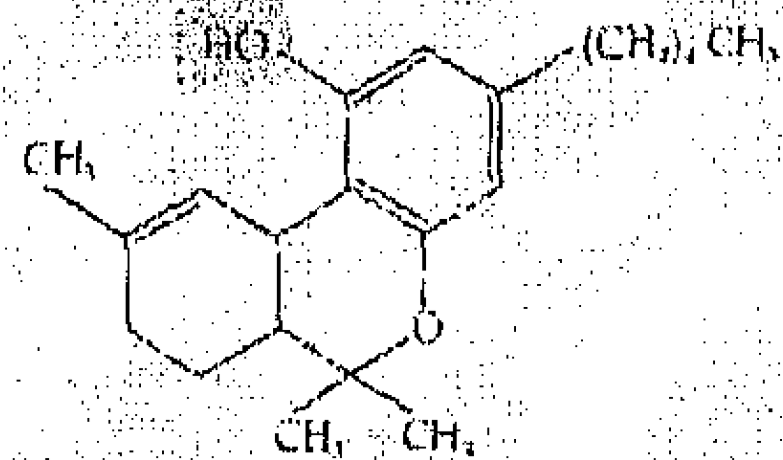
9- رابطة اللكتون Lactone : وهي رابطة استر داخلية . وتنتج من تفاعل مجموعة الهيدروكسيل مع مجموعة الكربوكسيل الحامضية لنفس الجزيء كما في السكريات الحامضية الحلقية .

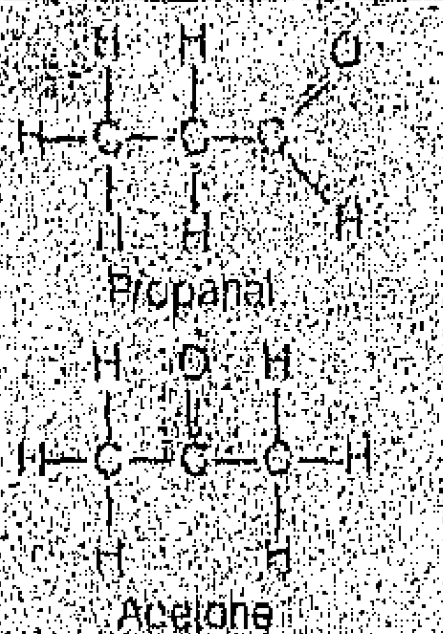
10- رابطه السلفايد الثنائية Disulfide : والناتجة من تفاعل مجموعة ثيول مع مجموعة ثيول أخرى . وهي متواجدة في الحامض الأميني سستاين Cystine . وتلعب هذه الرابطة دورا هاما في تثبيت شكل البروتينات وخاصة بروتينات الإفراز .وقد تعمل على نقل الإلكترونات لبعض الإنزيمات .

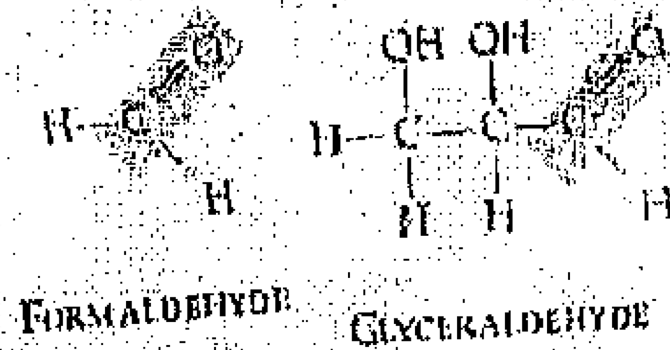
11- رابطة شف القاعدية Shiff Base: وتنتج من إزالة الماء بين مجموعة الكربونيل ومجموعة الأمين Base كتلك الرابطة لبعض الفيتامينات مثل البيريدوكسين ولكثير من الوسائط الأيضية مع الإنزيمات .

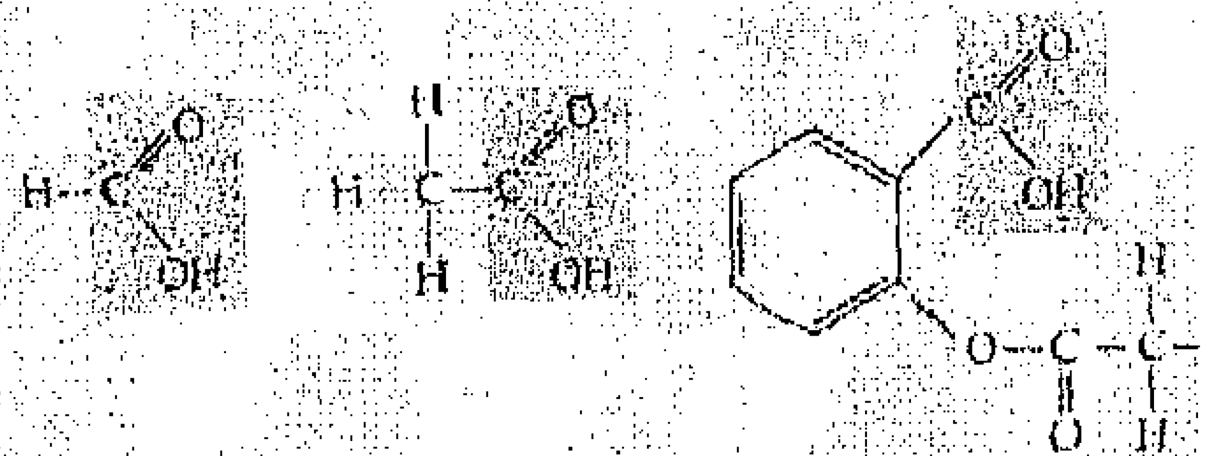
	Functional Group	Formula*	Name of Compounds	
(١)	Hydroxyl	R—OH	Alcohols	
(٢)	Sulfhydryl	R—SH	Thiols	Mercap
(٣)	Carbonyl	R—C(=O)—H	Aldehydes	Propanal
		R—C(=O)—R	Ketones	Acetone
(٤)	Carboxyl	R—C(=O)—OH	Carboxylic acids	
(٥)	Amino	R—N(H)—H	Amines	Methylamine
(٦)	Phosphate	R—O—P(=O)(—O)—O	Organic phosphates	Glycerol phosphate

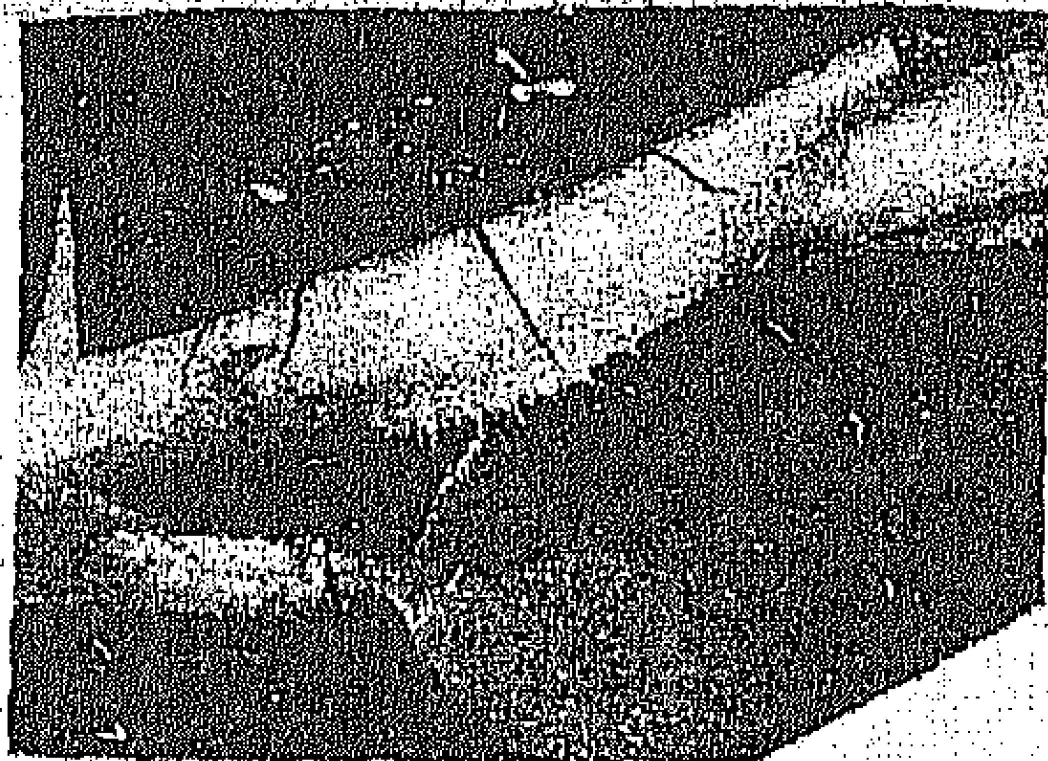

Methyl alcohol (methanol) Ethyl alcohol (ethanol) Glycerol (a component of fats)

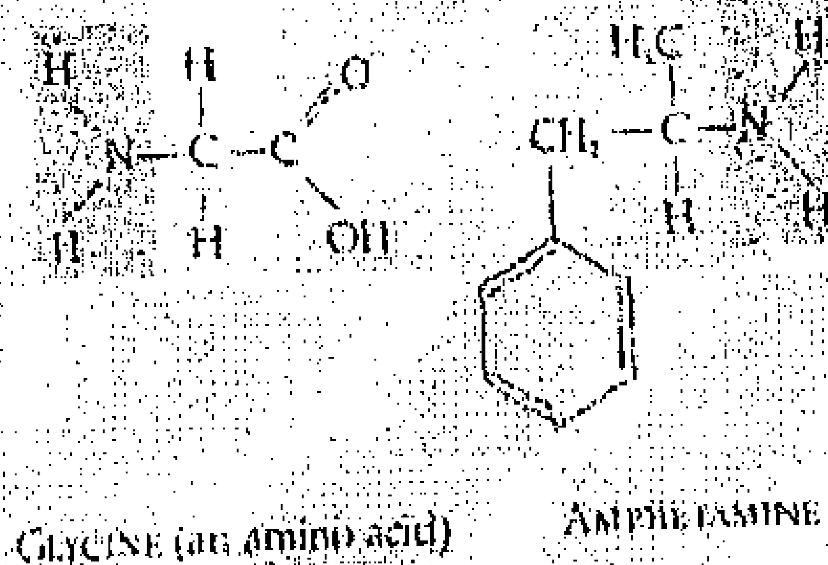

Tetrahydrocannabinol (active ingredient of marijuana or hashish)

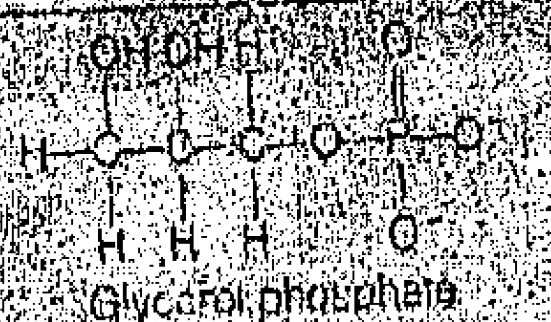



Formaldehyde Glyceraldehyde


Formic acid Acetic acid Aspirin (ring portion abbreviated)




Glycine (an amino acid) Amphetamine



رسم (2.8) المجموعات النشطة البسيطة الأكثر شيوعا في المركبات العضوية

1- تتواجد مجموعة الهيدروكسيل في الكحولات وفي السكريات ومشتقاتها .

2- مجموعة الكربونيل :وهي على نوعين حسب تواجدها في السلسلة الكربونية.

أ- الطرفية وتعرف بمجموعة الألدهيد كتلك المتواجدة في جزيء البروبانال .

ب- الداخلية وتعرف بمجموعة الكيتون كتلك المتواجدة في الأسيتون وثنائي هيدروكسيل الأسيتون .

3- مجموعة الكربوكسيل : وهي متواجدة في الأحماض الأحماض العضوية مثل حامض الخليك (المتواجد في الخل) . وتتواجد أيضا في الأحماض الأمينية. وتعتبر نملة الفورميسين Formicine Ants مصنع صغير لحامض الفورميك Formic Acid(تصنع وتفرز حامض الفورميك) .

4- مجموعة الأمين قاعدية :مبينة في حالاتها غير المتأينة. وهي متواجدة في إيثيل الأمين وفي الأحماض الأمينية مثل الجليسين Glycine

5- مجموعة الثيول (الكبريت المختزل): وتتواجد في الإيثانول الكبريتي (مركبتو إيثانول). كما تتواجد أيضا في أحد الأحماض الأمينية وهو السيستيين Cysteine.

6. مجموعة الفوسفات : والناتجة من ارتباط أحد المجموعات السابقة مع مجموعة الفوسفات (حامض الفوسفوريك غير العضوي) . والارتباط قد يكون لمجموعة الهيدروكسيل برابطة فوسفات الأستر كما هو مبين هنا في جزيء فوسفات الجلسرول . وقد يكون الارتباط مع مجموعة الكربوكسيل برابطة الأنهيدرايد المختلطة كما هو في 1 ، 3 ثنائي فوسفات حامض الجلسريك.

اختيار العناصر في المادة الحية

يتواجد في النظام البيولوجي على الأقل 60 عنصرا Elements من اصل ما يزيد عن المائة من العناصر المعروفة في هذا الكون وتحديدا القشرة الأرضية. ويتواجد 22-26 منها باستمرار في الإنسان مع ان معظمها موجود بكميات قليلة جدا . وحوالي 1% من وزن الأنسجة الطازجة رماد (أملاح معدنية غير عضوي). وتتكون معظمها من الكاتيونات Cations مثل الصوديوم Na^+ والبوتاسيوم K^+ والمغنيسيوم Mg^{+2} والكالسيوم Ca^{+2} ومن الأنيونات Anions مثل الكلور Cl^- ومجموعات الفوسفات $H_2PO_4^{-1}$ / HPO_4^{-2} / PO_4^{-3} والبيكربونات HCO_3^{-1} والكبريتات SO_4^{-3} . وقد تكون بعض هذه العناصر أو المجموعات موجودة أصلا كجزء من مركب عضوي كما في البروتينات المعدنية Metolloproteins .فمثلا يتواجد الحديد Fe في السيتوكرومات وغيرها من البروتينات الهيمية Hemoproteins وكذلك في بروتينات الحديد غير الهيمية مكونا مراكز كبريت – الحديد Fe-S Centers الهامة في نقل الإلكترونات .ويتواجد اليود I في هرمونات الغدة الدرقية Thyroid Gland(الثيروكسين Thyroxine) وبروتين الغدة الدرقية (الثيروجلوبيولين Thyroglobulin) المكون لمثل هذه الهرمونات .ويتواجد النحاس Cu في إنزيم مؤكسد سيتوكروم ج Cytochrome C Oxidase وإنزيم مزيل هيدروجين الكحول Alcohol Dehydrogenase .ويتواجد الزنك Zn في الإنزيمات الصانعة للأحماض النووية . وتتواجد عناصر أخرى في كل الكائنات الحية ولكن بكميات قليلة جدا مثل البورون B والكروم Cr والكوبلت Co والفلور F والموليبيديوم Mo والسيلينيوم Se والسيليكون Si.

ويبدي بناء المادة الحية من العناصر تشابها واختلافا مع المادة غير الحية في آن واحد. فالتشابه واضح من وجود نفس العناصر المعدنية المتأينة (الأملاح) في كل من المحلول المائي للمادة الحية وماء المحيطات وبنفس التركيز تقريباً .

وهذا التشابه في التكوين الأيوني للمادة الحية وماء المحيط مؤشر على أن هذه الأيونات تم احتوائها في المادة الحية لتواجدها في الوسط الذي بدأت فيه الحياة . وهذه الأيونات تلعب نفس الدور غير المتخصص في كل الكائنات الحية .فهي تلعب دورا في الحفاظ على التوازن المائيWater Balance والضغط الأوسموزيOsmotic pressure والتعادل الكهربائي Electroneutrality وتكوين فرق التركيز الكهروكيميائيElectrochemical Gradient .

أما الاختلاف فهو واضح في درجة شيوع العناصر الأخرى في المادة الحية والمادة غير الحية . فمثلا الهيدروجين يتواجد بنسبة 49 ذرة والكربون بنسبة 25 ذرة لكل مائة ذرة في المادة الحية . أما في المادة غير الحية فيتواجد الهيدروجين بنسبة 0.22 ذرة والكربون بنسبة 0.19 ذرة لكل مائة ذرة. فالعناصر الأكثر شيوعا في المادة الحية هي ليست الأكثر شيوعا في القشرة الأرضية . ويبدو أن هذه العناصر تم اختيارها إما لتوفرها في الوسط الذي نشأت فيه المادة الحية و/أو لقدرتها على القيام بدور هام في العمليات الحيوية. والاختلاف في العناصر الأخرى مؤشر على الاختيار الطبيعي لبعض العناصر دون غيرها لمقدرتها على القيام بدور بيولوجي أساسي للحياة لا يقوم به عنصر آخر مماثل في الخواص الفيزيائية . فمن المهم تفسير عدم وجود بعض العناصر في المادة الحية علما بأنها منتشرة بكثرة في القشرة الأرضية .

لوحة(2.2) تبين نسبة تواجد العناصر الطبيعية في جسم الإنسان كنسبة مئوية من الوزن الطازج (تشمل الماء). وتبين اللوحة رمز الذرةSymbol وعددها الذري Atomic Number ورقم الكتلة Mass number. والعناصر المبينة هي الهيدروجين والكربون والأكسجين والنيتروجين والكالسيوم والفوسفات والبوتاسيوم والكبريت والصوديوم والكلور والمغنيسيوم. وتشكل العناصر النادرة نسبة تقل عن 0.01% وهي:

Boron (B) , Chromium (Cr), Cobalt(Co), Copper (Cu) , Fluorine (F), Iodine (I), Iron(Fe), Manganese(Mn), Molybdenum (Mo), Selenium(Se) , Silicon (Si) , (Vanadium(V) , and Zinc (Zn) .

العنصر Atom	الرمز Symbol	الرقم الذري Atomic Number	رقم الكتلة Mass Number	%من وزن الإنسان الطازج % of Human Body Wet Weight
Hydrogen	H	1	1	9.5 -10
Carbon	**C**	**6**	**12**	**18.5**
Oxygen	**O**	**8**	**16**	**65.0**
Nitrogen	**N**	**7**	**14**	**3.0 - 3.5**
Calcium	**Ca**	**20**	**40**	**1.5 – 2.0**
Phosphorous	**Pi**	**15**	**31**	**1.0 – 1.1**
Potassium	**K**	**19**	**39**	**0.35- 0.4**
Sulfur	**S**	**16**	**32**	**0.25- 0.3**
Sodium	**Na**	**11**	**23**	**0.15- 0.2**
Chlorine	**Cl**	**17**	**35**	**0.15- 0.2**
Magnesium	**Mg**	**12**	**24**	**0.05- 0.1**

لوحة (2.3) نسبة شيوع العناصر في المادة الحية وغير الحية . مقارنة بين نسبة شيوع العناصر الرئيسية المكونة للروابط مقدرة بعدد الذرات لكل مائة ذرة متواجدة في المادة الحية Living Matter وغير الحيةNone Living Matter . وهذه العناصر هي الهيدروجين والكربون والأكسجين والنيتروجين . وتبين اللوحة رمز الذرة Symbol وعددها الذري Atomic Number. وباقي العناصر تعتبر نادرة التواجد في المادة الحية Trace Elements مثل:

Cu (29) , Zn , Co (27) , Fe (26) , Mn (25) , Mg (12) , K (19) , Ca (20) , I(53) , Mo(42).

العنصر Atom	الرمز Symbol	العدد الذري Atomic Number	المادة الحية Living Matter	المادة غير الحية None Living Matter
Hydrogen	H	1	49	0.22
Carbon	C	6	25	0.19
Oxygen	O	8	25	47.0
Nitrogen	N	7	0.27	0.1

مبررات اختيار الهيدروجين والأكسجين والنيتروجين والكربون:

تمثل عناصر الهيدروجين والأكسجين والنيتروجين والكربون ما يزيد عن 95 % من مكونات المادة الحية وزنا .وقد يكون اختيارها لتكوين المادة الحية للأسباب الآتية :

1- هذه العناصر الأربعة (الهيدروجين والأكسجين والنيتروجين والكربون) اقل العناصر وزناً وأصغرها حجما والأكثر مقدرة على تكوين روابط إلكترونية بالمشاركة بإلكترون واحد واثنين وثلاثة وأربعة إلكترونات وبنفس الترتيب مع نفسها أو مع ذرات أخرى. وهي أيضا العناصر الوحيدة القادرة على تكوين روابط إلكترونية ثابتة ومتنوعة ومتعددة (أي روابط فردية وثنائية وثلاثية)

روابط فردية	**H-H ,C-C , C-H , O-H, N-H**
روابط زوجية	**O = O , C = C**
روابط ثلاثية	**N ≡ N ,C ≡ C**

2- الكربون هو العنصر الرئيس والأساسي في المادة الحية وليس السليكون Silicon ,على الرغم من أن السليكون اكثر انتشارا في الطبيعة من الكربون بما يقارب 300 مرة . فقد تم اختيار الكربون للأسباب التالية علما بأنهما يتشابهان من حيث الموقع في الجدول الدوري وعدد الروابط الممكن تكوينها :

أ- السليكون ذو العدد الذري 14 اثقل وزناً واكبر حجما من الكربون ذو العدد الذري 6 . وهذا يعني أن روابط السليكون أقل ثباتاً من روابط الكربون. فروابط السليكون Si-Si ضعيفة. وتتحلل مركبات السيليكون تلقائيا وآنيا في الوسط المائي ولا تذوب فيه . ويكون اتحاد السيليكون مع الأكسجين أكسيد السيليكون SiO_2 والذي بدوره يكون مشتقات

السيليكون غير الذائبة في الماء كالكوارتز والسيليكات . وهذا يعني أن السيليكون يمنع نفسه من إعادة الاستعمال في جميع البيئات الهوائية والمائية الغنية بالأكسجين. بينما يتحد الكربون مع الأكسجين ليكون مركبات ذائبة في الماء وعالية الثبات مثل ثاني أكسيد الكربون CO_2 . ولهذا يعاد استخدامه بين الكائنات الحية ذاتية التغذية وكيميائية التغذية في كل البيئات.

ب- يمتلك الكربون خاصية التنوع في الارتباط مع عناصر أخرى عديدة. فهو قادر على الارتباط مع نفسه ومع الهيدروجين مكوناً مركبات الهيدروكربون(الكربون المهدرج Hydrocarbon) الأليفاتية Aliphatic Hydrocarbon والعطرية Aromatic Hydrocarbon متعددة الأنواع والأشكال . فمنها ذو السلسلة المستقيمة والمشعبة والدائرية والمشبعة وغير المشبعة . ومثل هذه المركبات ذات دور محدود في المادة الحية لعدم ذوبانها في الماء ولخمولها الكيميائي ما عدا دورها كحاجز لمنع انتشار المواد القطبية خلال الأغشية للبيدات الفوسفورية وتخزين الطاقة الزائدة للبيدات المتعادلة والحماية للشموع.

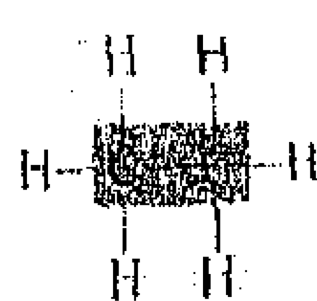
4. يتحد الكربون مع الأكسجين والنيتروجين والكبريت مكونا مجموعات نشطة متنوعة وذائبة وهامة بيولوجياً كما أسلفنا .

التنوع في بناء المركبات الحيوية ودور الكربون:

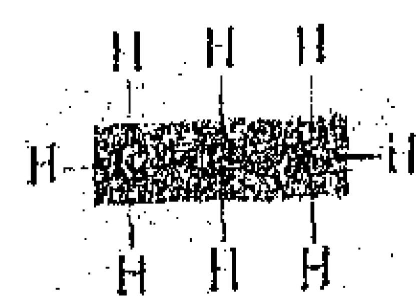
المركبات الحيوية (العضوية) ذات خصوصية مطلقة في بنائها الإلكتروني الذري الفراغي. فهوية الجزيء وذاتيته يحددها مجموع الروابط الإلكترونية في الجزيء ووضع جميع ذراته في الفراغ بالنسبة لباقي الذرات الأخرى.

ويعزى التنوع في البناء الإلكتروني-الذري للمادة الحية لاختيار الكربون كعنصر رئيس وذلك لمقدرته العالية على التنوع في عمل الروابط مع نفسه ومع غيره من العناصر . فالكربون يساهم بزيادة التنوع في المركبات العضوية وفي مركبات المادة الحية ليتواءم هذا التنوع في البناء الإلكتروني مع التنوع الهائل في الأنشطة والوظائف البيولوجية المتنوعة. فهذا التنوع يتناسب طردا مع التنوع في الوظائف والأنشطة والتركيب البيولوجي. فمعظم المركبات البيولوجية النشطة هي مشتقات للكربون المهدرج Hydrocarbon ذات مجموعة (أو مجموعات) نشطة . والتي تحدد مجمل الخواص الكيميائية والفيزيائية للمركب وكذلك أنشطته البيولوجية.

(أ)

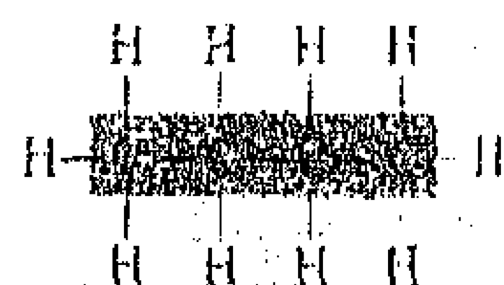


ETHANE

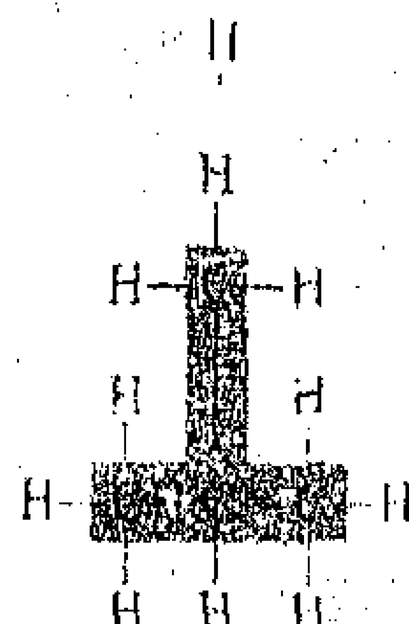


PROPANE

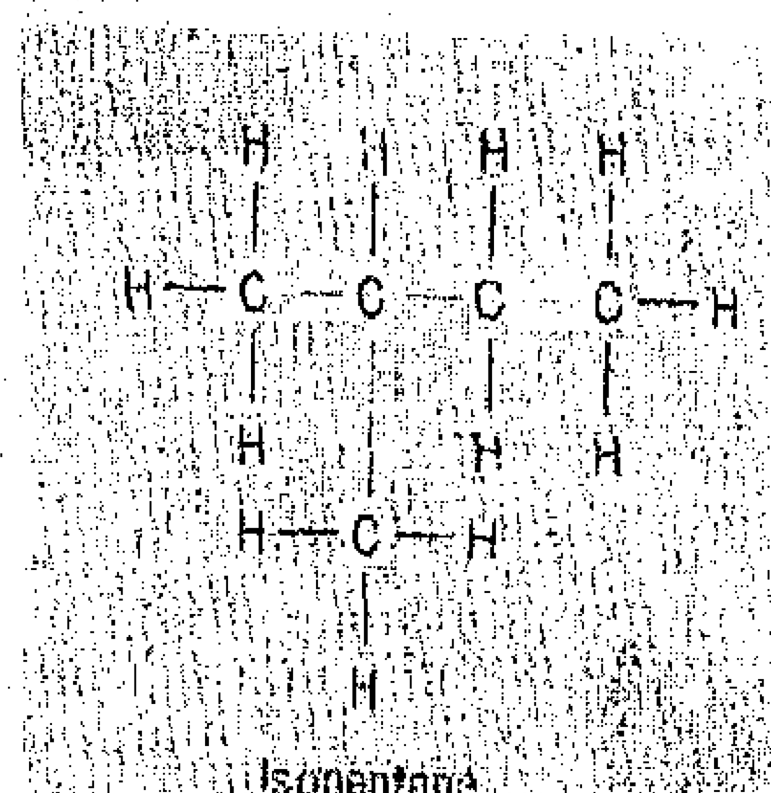
(ب)



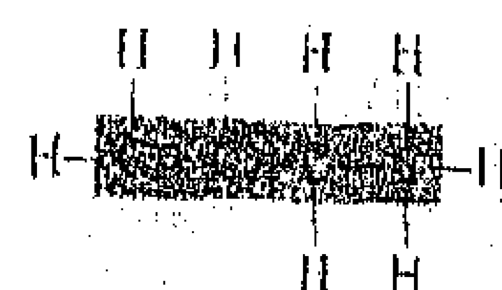
BUTANE



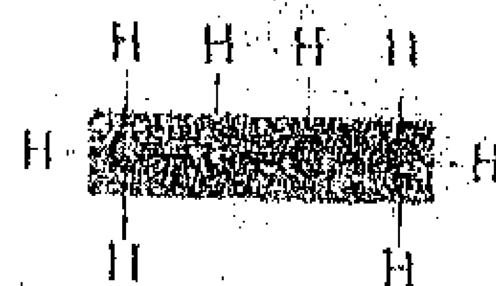
ISOBUTANE



(جـ)

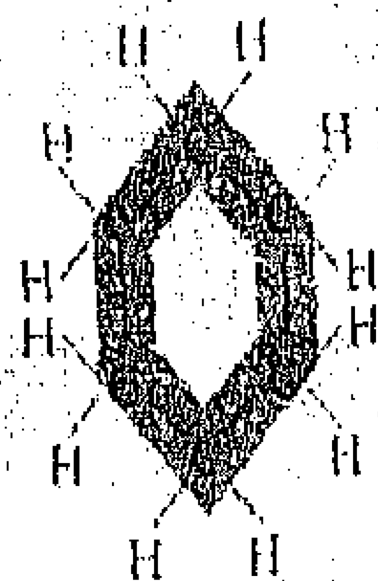


1-BUTENE

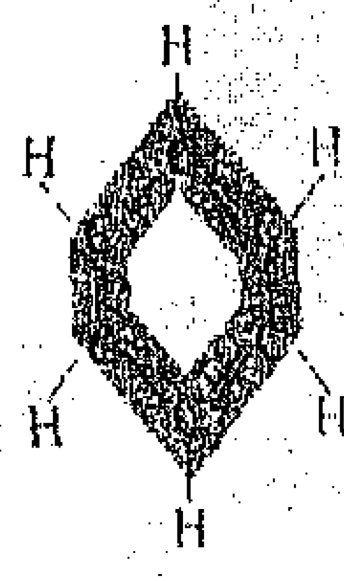


2-BUTENE

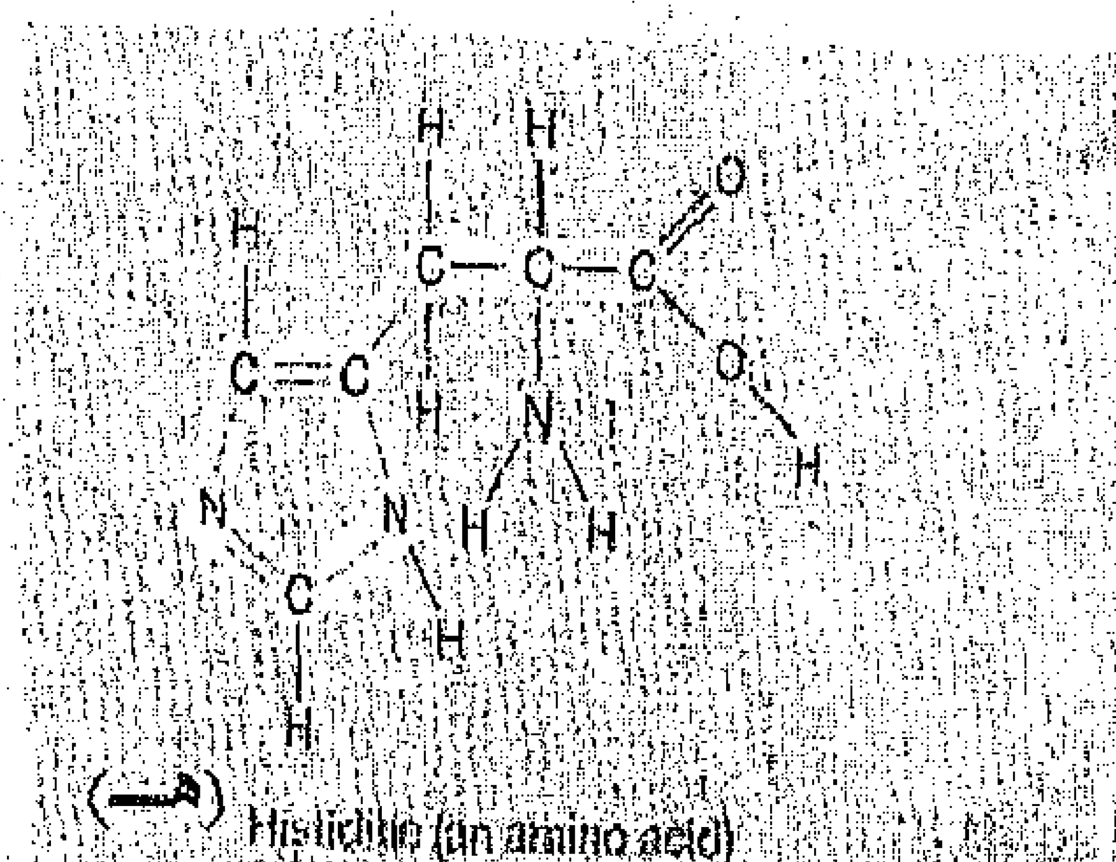
(د)



CYCLOHEXANE



BENZENE



رسم (٢,٩) التنوع في الهيكل الكربوني

الكربون المهدرج للمركبات العضوية التي تتكون فقط من الكربون والهيدروجين تم تبيانها هنا لتوضيح التنوع في الهيكل الكربوني للمركبات العضوية . أ- الاختلاف في الطول بين الايثان Ethane(ذرتي كربون) والبروبان Propane(ثلاث ذرات كربون) ب- الاختلاف في التشعب (متشعب مثل الأيزوبيتان Isobutane والأيزوبنتان Isopentane أوغير متشعب مثل البيوتان Butane) ج- موقع الروابط الزوجية مثل ١- بيوتين 1-Butene و ٢- بيوتين 2- Butene د- تواجد البعض على شكل بناء حلقي مشبع مثل الهكسان الحلقي Cyclohexane أو غير مشبع مثل حلقة البنزين Benzene هـ . ترتبط سلاسل متنوعة البناء مع نظام حلقي كما في الهستيدين Histidine. (Campbell)

ويعزى هذا التنوع الهائل في المركبات الكربونية إلى الآتي :

المتناظرات Isomers . وهي على أنواع:

1- **متناظرات البناء Structural Isomers:**

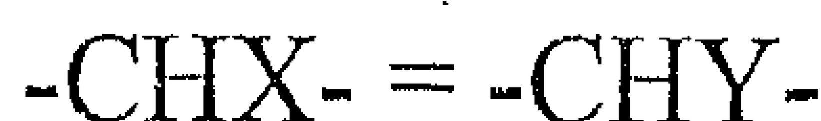
وهي مركبات عضوية متشابهة الصيغة الأولية Empirical formula والصيغة الجزيئية Molecular Formula ولكنها مختلفة الصيغة البنائية Structural Formula والأسماء . فمثلا تمتلك عدد من المركبات المكونة من ست ذرات كربون مهدرجة ورابطة زوجية واحدة صيغة أولية واحدة CH_2 وصيغة جزيئية واحدة C_6H_{12} . ولكنها متنوعة الصيغة البنائية . فقد تمثل ببناء مستقيم وبرابطة زوجية واحدة وفي مواقع مختلفة . وقد تمثل ببناء حلقي بدون رابطة زوجية . وقد تمثل ببناء متشعب وبصور مختلفة .

2- **متناظرات جغرافية Geometrical Isomers:**

وهي أيضا مركبات عضوية متشابهة الصيغة الأولية Empirical formula والصيغة الجزيئية Molecular Formula والأسماء ولكنها مختلفة الصيغة البنائية Structural Formula .



$$-CH_2- = -CH_2-$$



$$-CHX- = -CHY-$$

فيؤدي وجود مجموعتين مختلفتين على ذرتي الكربون المرتبطتين معا برابطة زوجية إلى وجود احتمالين لتوزيع هذه المجموعات حول الرابطة الزوجية . ويترتب على هذا وجود مركبين مختلفين كيميائيا وفيزيائيا ولهما نفس الاسم غالبا. ويسمى أحدهما متماثل الموقع Cis والآخر متباين الموقع Trans. ويعزى هذا إلى أن الدوران حول الروابط الزوجية غير ممكن وأن الذرات المشاركة تقع في نفس المستوى .

وأيضا يمكن أن تتواجد مثل هذه المتناظرات إذا منع الدوران حول الروابط الفردية بموانع كهربائية أو فيزيائية . إذن يؤدي اتحاد ذرة الكربون مع ذرة كربون أخرى برابطة زوجية إلى المزيد من التنوع في المركبات العضوية.

3-المتناظرات الفراغية : Stereoisomers

وهي أيضا مركبات عضوية متشابهة الصيغة الأولية Empirical formula والصيغة الجزيئية Molecular Formula والأسماء ولكنها مختلفة الصيغة البنائية Structural Formula لاختلاف توزيع المجموعات الكيميائية في الفراغ ولبناء ذرة الكربون الهرمي المرتبطة بأربع روابط فردية Tetrahedral Structure مع أربع مجموعات مختلفة .

فيؤدي اتحاد ذرة الكربون بروابط إلكترونية فردية مع أربع مجموعات مختلفة إلى تكوين بنائين إلكترونيين فراغيين مختلفين تماماً. وهاذان البناءان غير متماثلين لكونهما غير متطابقين . والسبب في ذلك هو أن المجموعات الأربعة المختلفة لذرة الكربون هذه غير متماثلة التوزيع في الفراغ . وتسمى مثل هذه الذرة مركز عدم التماثل Chiral Center or Asymmetric Center.

والسبب هو أن ذرة الكربون هذه تمثل المركز لمخروط ذي أربعة أوجه (Tetrahedral) مثلثة الشكل. وتمثل المجموعات الأربع الزوايا لهذا المخروط. وهذا يعني أن المجموعات الأربع حول ذرة الكربون المركزية غير متواجدة في نفس المستوى. فالزاوية بين كل مجموعتين متجاورتين تساوي 109.5^o وليس 90^o . ويؤدي التوزيع أو الترتيب الفراغي لأربع مجموعات مختلفة وبزوايا بينهما قدرها 109.5^o إلى إمكانية عمل بناءين إلكترونيين فراغيين مختلفين حول ذرة الكربون المركزية. وذرة الكربون المرتبطة بمجموعتين متماثلتين أو برابطة زوجية لا تتواجد في بناءين مختلفين لتواجد المجموعات في نفس المستوى ولتماثل توزيعها في الفراغ.

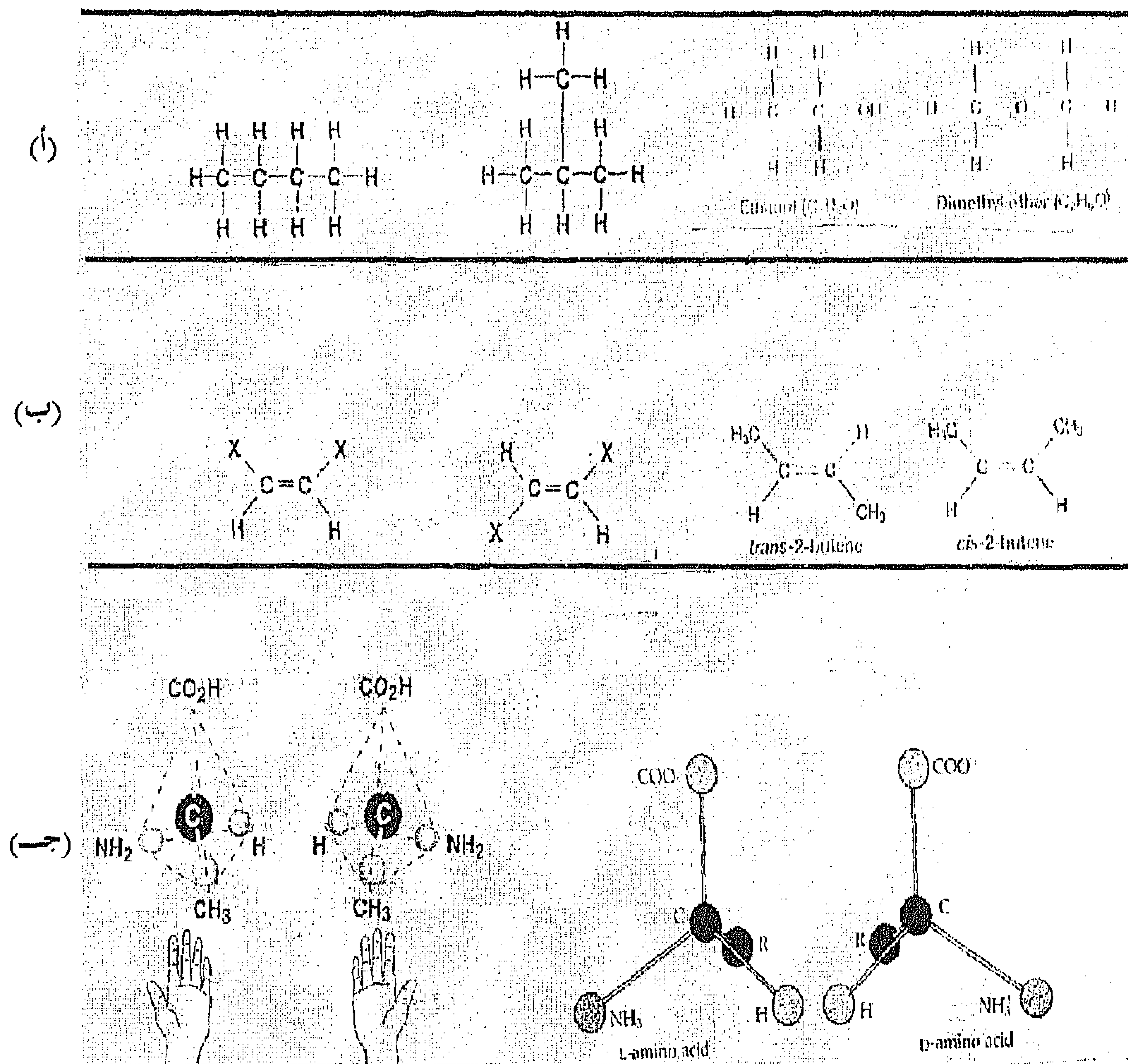
والاختلاف في البناء الإلكتروني يعني اختلافا بين المركبين . ولا يتم تحويل أحدهما إلى الآخر إلا إذا كسرت رابطة إلكترونية وعملت رابطة إلكترونية جديدة وفي موقع مختلف . وأحد البناءين الإلكترونيين صورة للبناء الإلكتروني الآخر في المرآة وهما غير متطابقين. فعلاقتهما معاً علاقة الجسم وصورته بالمرآة أوعلاقة اليد اليمنى باليد اليسرى ويسميان Enantiomers. ويرمز لأحدهما بالرمز D والآخر بالرمز L . والسبب في ذلك هو ان أحد المتناظرين ذو خاصية فيزيائية فريدة وهي مقدرته على تغيير مسار الضوء المستقطب أحادي الطول الموجي وفي نفس المستوى عند مروره في محلول يحوي هذا المتناظر إلى اليمين Dextrose . ويدعى بذي الدوران اليميني Dextrorotatary . بينما يغير الآخر مسار الضوء إلى اليسار Levose . ويدعى بذي الدوران اليساري Levorotatory .بينما يتماثلان في باقي الخواص الفيزيائية والكيميائية .

وتسمى هذه المتناظرات بالنشطة ضوئياً Optical Isomers . وتوصف مثل هذه المركبات بأنها ذات نشاط ضوئي Optical Activity.

وتقاس هذه الخاصية بجهاز الاستقطاب Polarimeter . وتقدر قيمة الانحراف بالدرجات للضوء المستقطب . ويعبر عنها $[\alpha]_D^{25}$ بالدوران النوعي والذي يمثل الدوران المقاس عملياً بالدرجات مقسوماً على عمق المحلول في الديسيمتر ومضروباً بتركيز المحلول (غرام / مللتر) عند درجة حرارة 25°م . والضوء المستخدم عادة في مثل هذه القياسات هو الضوء أحادي الطول الموجي Monochromatic من طيف الصوديوم ذي الطول 589.3 نانوميتر ويعرف بالخط D .

وعند وجود اكثر من ذرة كربون ذات نشاط ضوئي (مركز غير متماثل Chiral Center كما في السكريات) فإن عدد المتناظرات اثنان لكل مركز غير متماثل . وبذلك يصبح مجموع المتناظرات هو 2^n حيث n عدد المراكز النشطة ضوئياً.

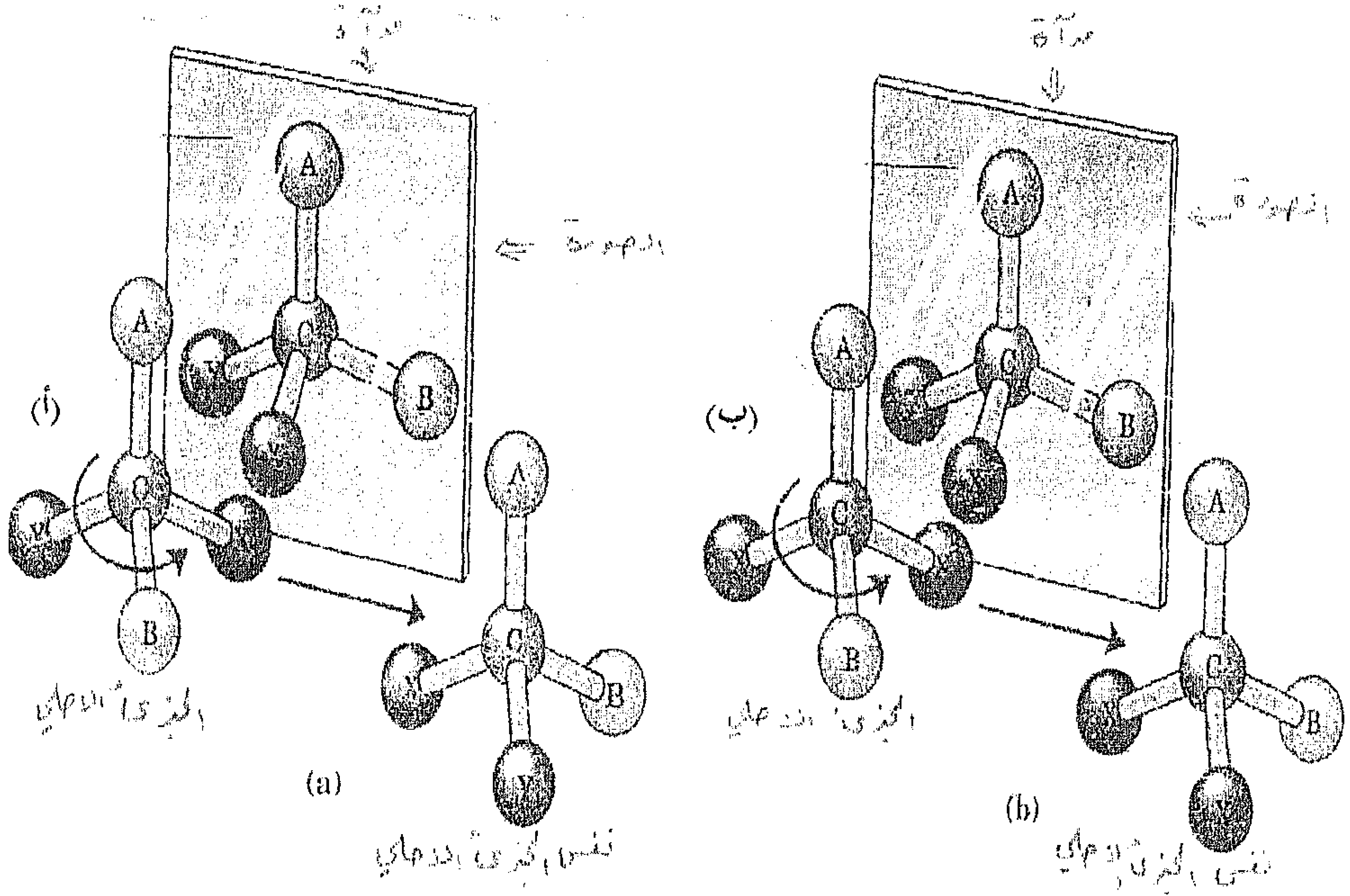
وسنرى لاحقاً أن D و L أصبحت توصف البناء الإلكتروني الفراغي لمركز غير متماثل بعينه من مجموع هذه المراكز . فهو أبعدها عن مجموعة الكربونيل في السكريات . وهو ذرة الكربون ألفا (Cα) أو الثانية في الأحماض الأمينية . أما باقي المراكز فأصبح بناؤها الإلكتروني يوصف بنظام جديد يدعى R S.

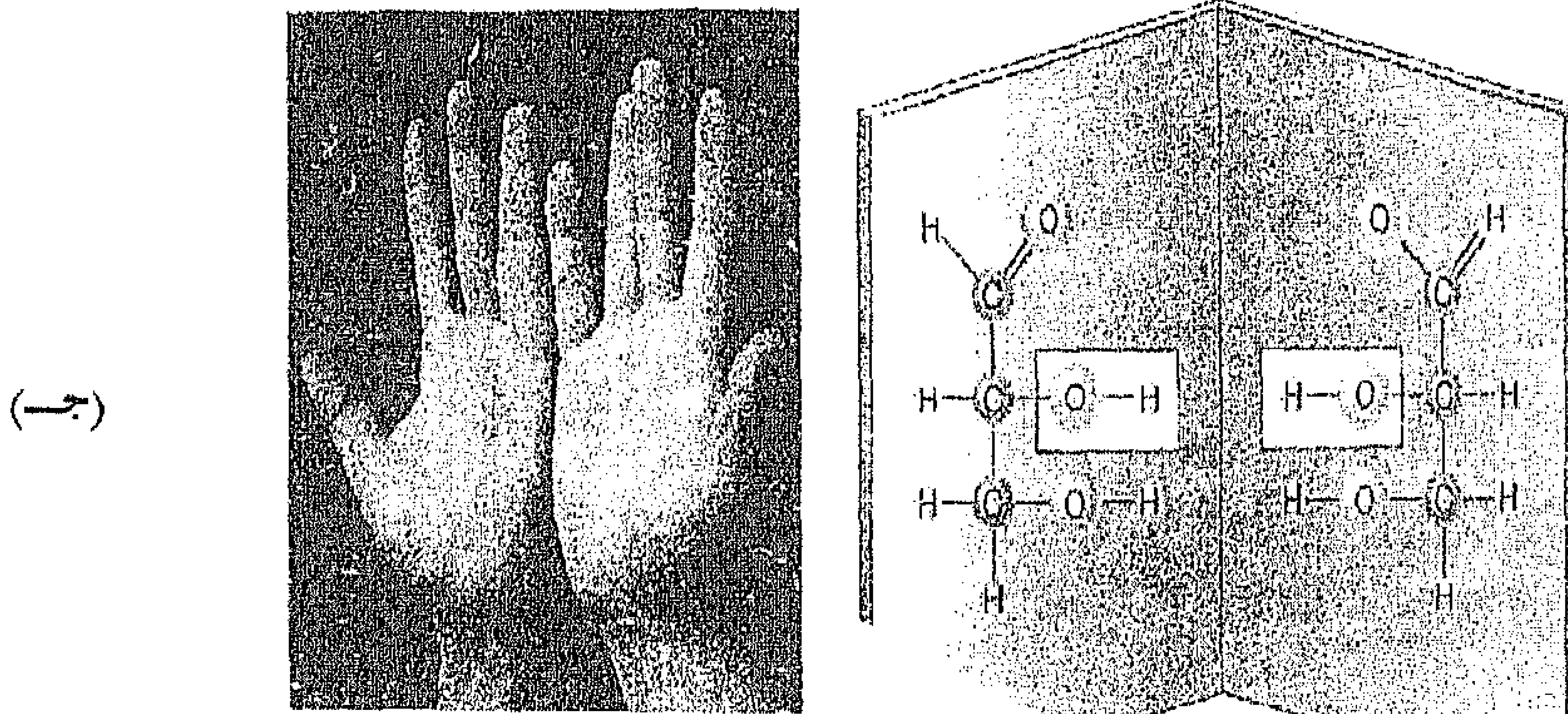


رسم (٢,١٠) أنواع المتناظرات المختلفة

المتناظرات هي مركبات لها نفس الصيغة الجزيئية Molecular Formula ولكنها تختلف في الـصيغة البنائيـة الفراغية للجزيئات Structural Formula . وهي مصدر هام لتنوع المركبات العضوية . وتقع في ثلاثة أنواع :

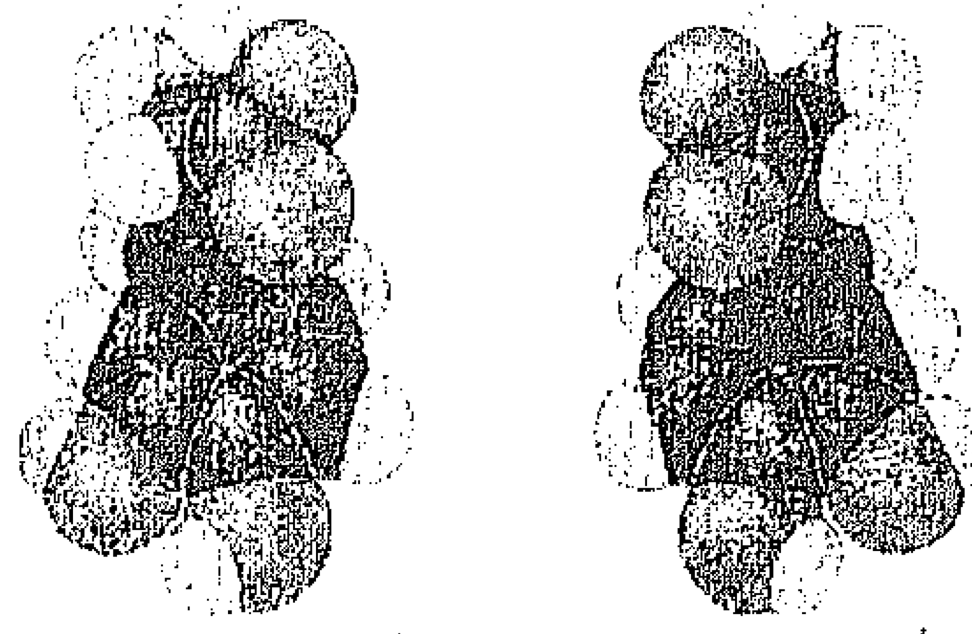
أ- المتناظرات البنائية Structural Isomers. الاختلاف بينهما في توزيع المكافئات الإلكترونية . ومن أمثلتها البيوتان Butane والأيزوبيوتان Isobutane ذات الصيغة الجزيئية C_4H_{10} والايثانول Ethanol والايثر ثنائي المثيل Dimethyl Ether ذات الصيغة الجزيئية C_2H_6O والسكريات الكيتونية والألديهيدية ذات العدد المتماثل من ذرات الكربون . ب- المتناظرات الجغرافية (الموقعية)Geometrical or Cis- Trans Isomers. الاختلاف بينهما في توزيع الإلكترونات حول الروابط الزوجية . وتعني مواقع المجموعات المختلفة على جانبيالرابطة الزوجية المتواجدة في نفس المستوى .ومن أمثلتها البيوتين المختلف Trans-2- Butene والبوتينالمتماثل Cis- 2-Butene . ج- المتناظرات الضوئية Optical Isomers. الاختلاف بينهما في التوزيع الفراغي للإلكترونات حول مراكز عدم التماثل Chiral Center. وينتج عنه جزيئات ذات علاقة كعلاقة اليد اليسرى باليد اليمنى أو الجسم وصورته بالمرآة وتدعى Enatiomers . والنظائر الضوئية غير متطابقة لاختلاف بنائها الفراغي . والمثال المذكور هو الحامض الأميني الانين .



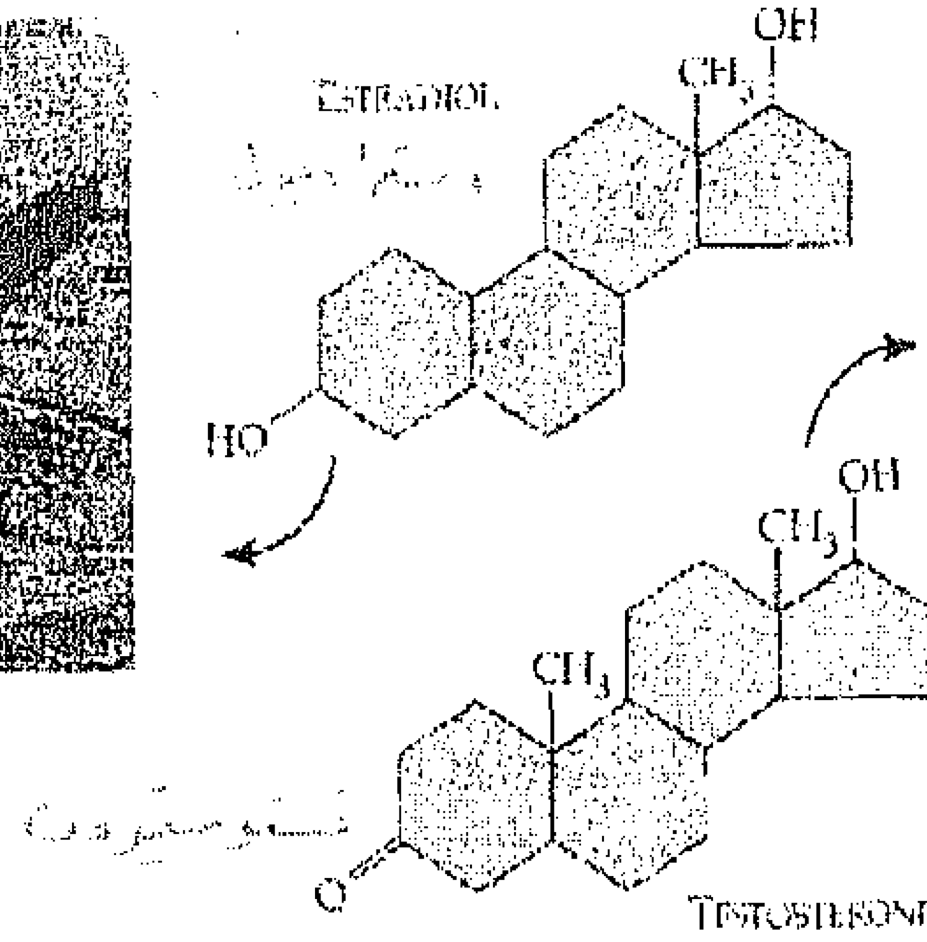


رسم (٢,١١) تطابق وعدم تطابق الجسم وصورته في المرآة

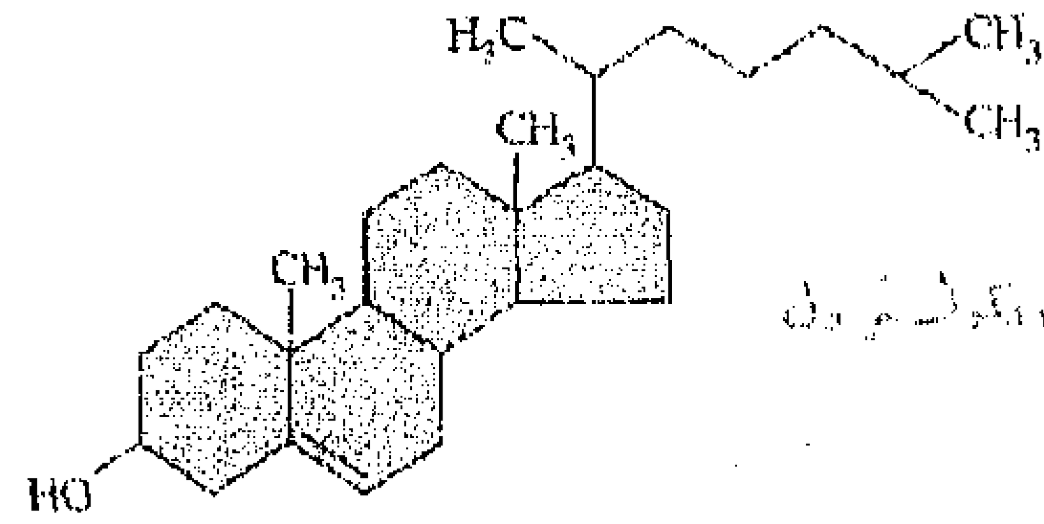
أ- ذرة الكربون في الجزيء الأصلي أ مرتبطة إلى أربع مجموعات مختلفة . ويستحيل بدوران الجزيء الأصلي أن ينطبق على صورته في المرآة . ب- ذرة الكربون في الجزيء الأصلي أ مرتبطة إلى أربع مجموعات ولكن اثنتين منهما متماثلتين 2X . ولهذا يمكن بدوران الجزيء الأصلي أن ينطبق على صورته في المرآة . ج- علاقة الجسم و صورته بالمرآة كعلاقة اليد اليسرى باليد اليمنى .







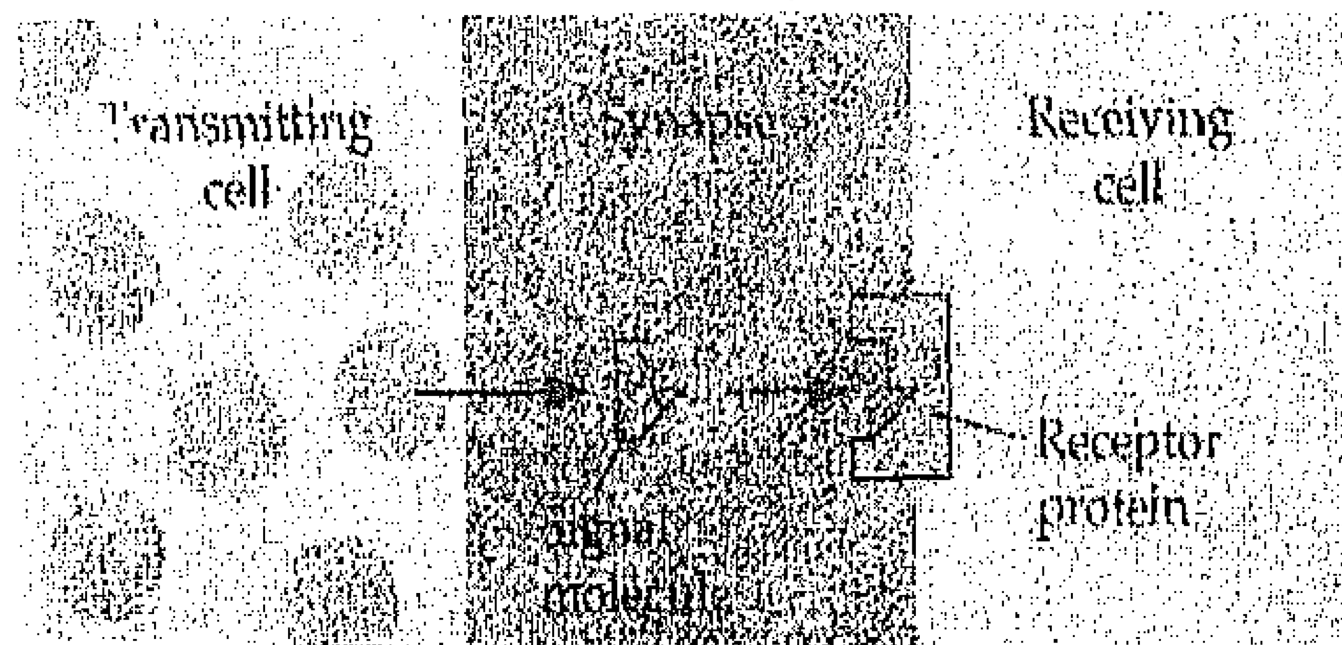


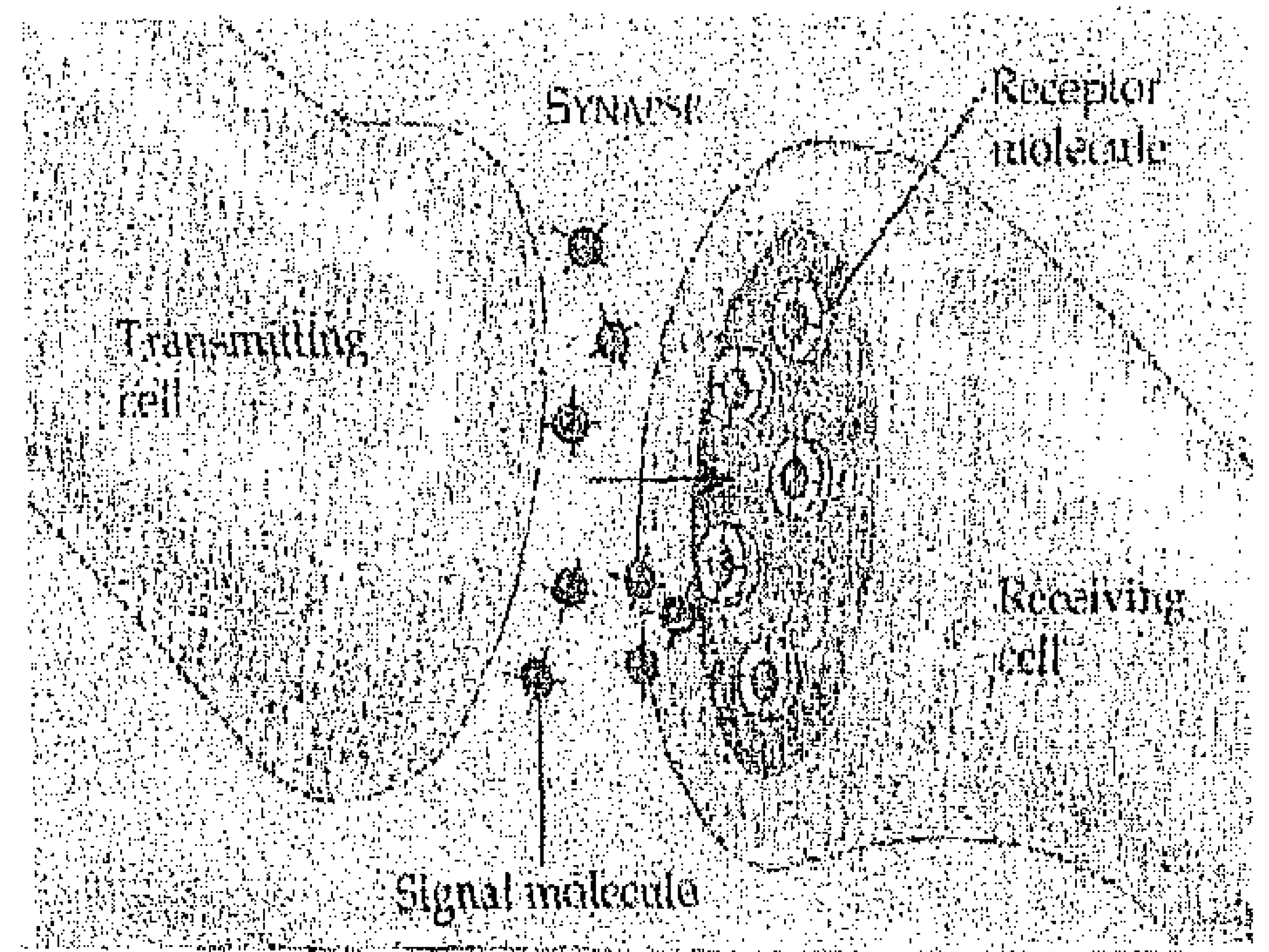


رسم (٢,١٢) أمثلة تجسد أهمية النظائر الضوئية والمجوعات النشطة .

أ-. يبين الرسم جزيئين أحدهما صورة الآخر في المرآة . يستخدم جزيء الدوبا نوع L (L-Dopa)كعقار لعلاج مرض باركنسون Parkinson's disease (مرض يصيب الجهاز العصبي المركزي) . وصورة الجزيء في المرآة (D-Dopa)ليس له أي تأثير في علاج هذا المرض . ب- مقارنة بين المجموعات النشطة لجزيئين من الستيرويدات يمثلان هرمونين احدهما من هرمونات الجنس الذكرية (تستوستيرون Testosterone) والآخر من هرمونات الجنس الأنثوية (استراديول Estradiol) . ويختلف الجزيئان فقط بنوع المجموعات النشطة المرتبطة إلى الهيكل الكربوني المتماثل والمبسط هنا لغياب الروابط الزوجية وذرات الهيدروجين .ويؤثر هذا الفرق الدقيق في هيكل الجزيء على التطور التشريحي والفسيولوجي لكل من الذكر والأنثى في الفقاريات . قارن في الرسم بين الذكر والأنثى في البط ج.تصنع من جزيء الكولسترول جميع هرمونات الجنس الستيرويدية Steroids Hormones والكثير من الستيرويدات الأخرى مثل فيتامين د وأملاح المرارة وهرمونات أخرى غير جنسية . والاختلاف بينها جميعا في نوع المجموعات النشطة المرتبطة للهيكل الكربوني المشترك .







رسم (٢،١٣) شكل الجزيء وكيمياء الدماغ

مثال على الاتصال الكيميائي بين خليتين متجاورتين . تثير خلية عصبية في الدماغ خلية أخرى بإفرازها رسالة كيميائية Chemical Signal مكملة في بنائها لجزيء مستقبل Receptor على غشاء الخلية الهدف .وتبعث الرسالة الكيميائية (الإشارة) عندما تتحرر من حويصلات إلى منطقة التشابك (التلاحم) والممثل بالحيز الضيق بين الخليتين . وتعبر الجزيئات حاملة الرسالة الفجوة وترتبط مع المستقبل محفزة الخلية المجاورة (المستقبلة)على الاستجابة .والمستقبل والإشارة جزيئات ذات أشكال ثلاثية الأبعاد محددة ويكمل كل منها الآخر .ويرتبطا معا عكسيا بروابط ضعيفة .ودور شكل الجزيء مثال يجسد مبدأ أساسي في العلوم البيولوجية وهو علاقة الشكل بالوظيفة .

نظام الأولوية وتحديد البناء الفراغي

يستخدم هذا النظام الترتيب (الأولوية) في الرقم الذري للمجموعات المرتبطة مع المركز النشط ضوئيا . وبناء عليه اصبح من الممكن تحديد البناء الإلكتروني لكل مركز بدون غموض بعد تحديد رقم الأولوية لكل مجموعة . ويحدد رقم الأولوية بأرقام تصاعدية حسب العدد الذرى للذرة المرتبطة مباشرة مع المركز غير المتماثل . فمثلا ذرة الهيدروجين تعطى الأولوية الأولى أو الرقم واحد يليها ذرة الكربون وهكذا . وإذا تساوت أرقام الأولوية للذرات المرتبطة مباشرة مع المركز النشط ضوئيا (لتماثل الذرات المرتبطة) تاخذ الذرات التي تليها مباشرة , وهكذا . فمثلا الأولوية للمجموعات التالية وبنفس الترتيب هو :



$$H<CH_3<C_6H_5<CH_2OH<CHO<COOH<NH_2<OH<SH$$

ولتحديد نوع البناء الإلكتروني عند مركز معين , توجه أصغر المجموعات في عددها الذري بعيداً عن المشاهد . ثم يلاحظ ترتيب باقي المجموعات حسب عددها الذري (رقم الأولوية Priority Number) . فإن زاد العدد الذري باتجاه عقارب الساعة ,فهو يميني البناء الإلكتروني (D) ويرمز له بالرمز R (R = Rectus = Right) . وإذا كان عكس عقارب الساعة , فهو يساري البناء الإلكتروني (L) ويرمز له بالرمز S (S = Sinister = Left).

وبوجود اكثر من مركز غير متناظر , فإن التأثير الكلي للجزيء على الضوء المستقطب هو محصلة تأثير مجموع هذه المراكز. واصبح يرمز له بالرموز (+) و (−) أو (l) or (d) .وتعني (+) أو (d) يميني الدوران Dextrorotatory . وتعني (−) أو (l) يساري الدوران Levorototary . فلا علاقة بين البناء الإلكتروني D و L والتأثير على الضوء المستقطب .

ويتحول النوع اليساري L والنوع اليميني D كل للآخر ببطء شديد جدا قد يأخذ ملايين السنين كما في الأحماض الأمينية . ولهذا فمعرفة نسبتهما في المستحثات وسيلة لمعرفة عمرها .

وكما ترتب على تعدد المراكز إيجاد بعض الاصطلاحات التي توصف علاقة ذات خصوصية بين هذه المتناظرات نذكر منها:

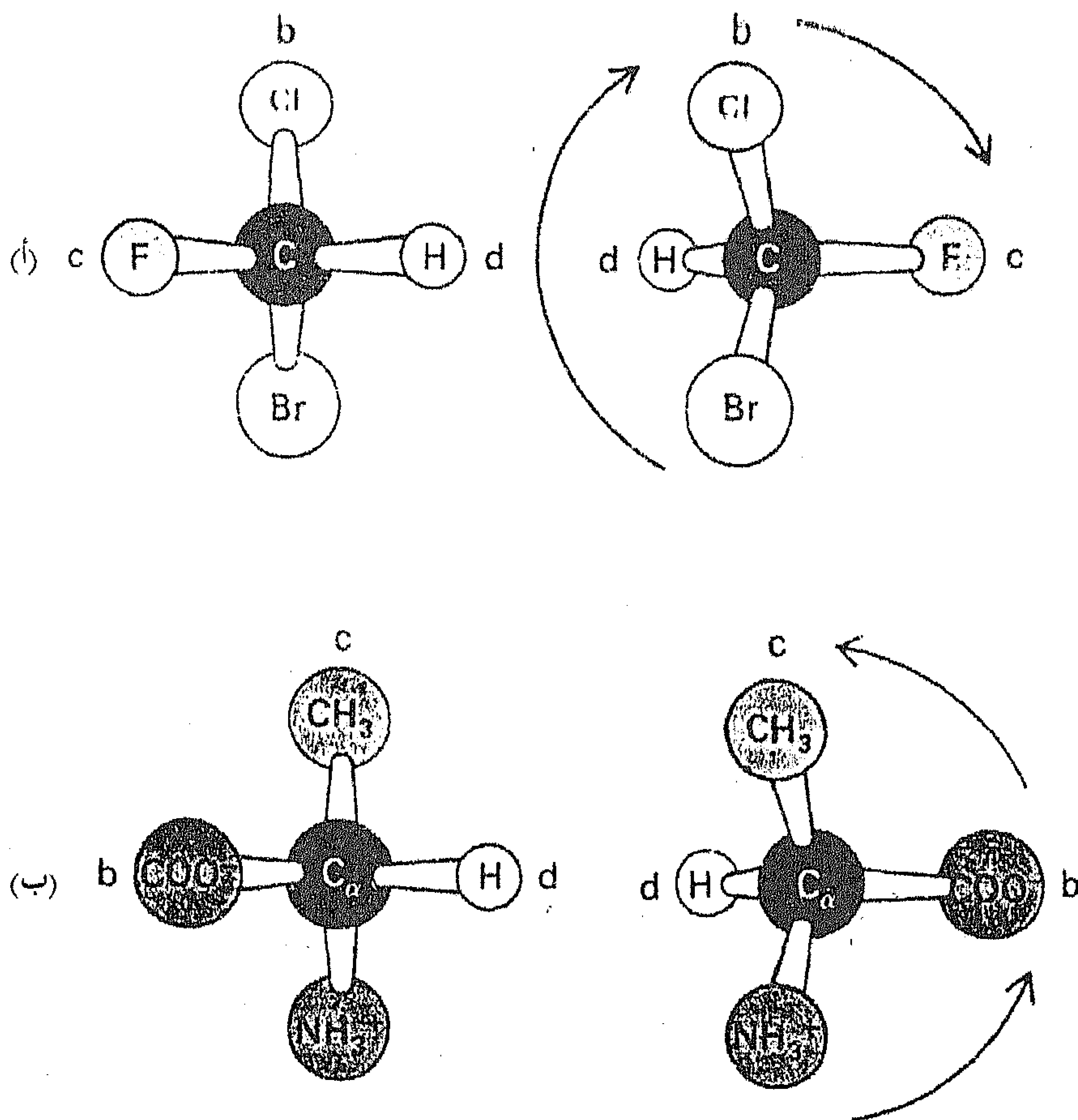
أ-**Enantiomers** : يؤدي وجود مركز غير متماثل واحد إلى تكوين زوج من المتناظرات أحادية المركز ولها نفس الاسم .والعلاقة بينهما كعلاقة جسم وصورته بالمرآة أو علاقة اليد اليمنى باليد اليسرى . وهى مميزة فقط بتأثيرها على مسار الضوء المستقطب .وعند وجود أكثر من مركز لعدم التماثل ,فان العلاقة بين أحدهما والصورة لكامل الجزيء في المرآة تدعى أيضا Enantiomer .

ب-**Diasteriomers** : يؤدي وجود مركزين غير متماثلين إلى تكوين زوجين من المتناظرات مزدوجة المراكز ولها غالبا أسماء مختلفة : زوج من النوع D والآخر من النوع L . والعلاقة بين أي من أفراد النوع الأول مع أي من أفراد النوع الثاني تعرف ب Diasteriomer . والعلاقة بينهما ليست كعلاقة الجسم وصورته بالمرآة . وهي مميزة بخصائصها الفيزيائية والكيميائية المختلفة من درجة الانصهار وطيف الامتصاص ونشاطها الكيميائي والضوئي .

ج- **Epimers** : يؤدي وجود أكثر من مركزين لعدم التماثل لظهور متناظرات تختلف في أحد هذه المراكز فقط وتعرف بالابيميرات Epimers و لها أسماء مختلفة . فالاختلاف بينهما في البناء الإلكتروني – الذري حول مركز واحد نشط ضوئيا فقط . فجميع مراكز عدم التماثل متشابه في بنائها الإلكتروني باستثناء مركز واحد .

وتدعى ذرة الكربون لهذا المركز بذرة الإبيمر Epimeric Carbon. والإبيمرات Epimers مميزة أيضا بخصائصها الفيزيائية والكيميائية ووظائفها البيولوجية ونشاطها الكيميائي والضوئي .

د- **Anomers** : يؤدي تكوين روابط داخلية في الجزيء كما في محاليل السكريات إلى ظهور مركز عدم تماثل جديد وبالتالي لتواجد نوعين من المركبات . والاختلاف بينهما في البناء الإلكتروني حول هذا المركز الجديد . ويصبح الشكل الحلقي لهذه السكريات ذا بنائين إلكترونيين فراغيين مختلفين . ويعرف أحدهما بالبناء بيتا β والثاني بالبناء ألفا α . وتسمى ذرة الكربون هذه النشطة ضوئياً بالذرة الأنومارية Anomeric Carbon. ويتحول هذا النوع من المتناظرات (الأنومرات) فيما بينها في الوسط المائي بسرعة كبيرة نسبيا . وتعرف هذه الظاهرة Mutarotation . كما يمكن الإسراع من سرعة حدوثها بوجود الإنزيم المحفز ميوتاروتيز Mutarotase.



رسم (٢,١٤) نظام الأولوية وتحديد البناء الإلكتروني الفراغي

أ- البناء الإلكتروني الفراغي نوع R للمركب C H F Cl Br . ذرة الكربون مرتبطة مع كل من الكلورCl والبروم Br والهيدروجين H والفلورF .وبوضع ذرة الهيدروجين الأصغر رقما بعيدا عن المشاهد , تزداد أرقام الأولية للمجموعات الأخرى مع عقارب الساعة ب- البناء الإلكتروني الفراغي نوع S للحامض الأميني الانين Alanine . وبوضع ذرة الهيدروجين الأصغر رقما بعيدا عن المشاهد, تزداد أرقام الأولوية للمجموعات الأخرى ضد عقارب الساعة .

الأكسجين

الأكسجين غاز ذائب في الماء لذا فهو متوفر لجميع الكائنات الحية وفي جميع البيئات البرية والمائية. وهو أيضا الثالث بين العناصر المحبة للإلكترونات (بعد الفلور Fluorine والكلور Chlorine) . ولهذا فهو عامل مؤكسد قوي ومستقبل عام للإلكترونات . فهو المستقبل النهائي للإلكترونات في معظم عمليات الأيض وفي التنفس الخلوي لكل الكائنات الهوائية Aerobes. وفي التنفس الخلوي تتحرر الطاقة الكامنة الكيميائية من المواد الغذائية (الوقود) إلى طاقة فعالة قادرة على القيام بعمل ما في أثناء انتقال الإلكترونات من هذه المواد إلى الأكسجين كما هو الحال في الكائنات الحية كيميائية التغذية Chemotrophs (مختلفة التغذية Heterotrophs) والكائنات الحية ذاتية التغذية Autotrophs (ضوئية التغذية Phototrophs) في الظلام . ويتم ما يشبه هذا في أثناء الاشتعال لجميع الآلات من صنع الإنسان . ويتحرر غاز الأكسجين في أثناء عملية التمثيل الضوئي .

وينتج عن استقبال الأكسجين للإلكترونات (اختزال الأكسجين) ماء. وهي مادة متعادلة ومكون طبيعي وأساسي في المادة الحية. بينما لو كان الفلور أو الكلور هو المستقبل للإلكترونات لكان الناتج حامض الهيدروكلوريك HCl أو حامض الهيدروفلوريك HF السام والضار للمادة الحية وخاصة البروتينات لشدة حموضتها.

الكبريت والفوسفات :

يبدو أن الكبريت والفوسفات تم اختيارهما في المادة الحية لتقوم بدور خاص وهام . وذلك لخصائصهما الكيميائية . فالروابط التي تكونها ذرة الفوسفات أو الكبريت روابط قليلة الثبات في وسط مائي. ويلزم طاقة عالية لتكوين مثل هذه الروابط والإبقاء عليها ثابتة. ولهذا ينتج عند تحليل هذه الروابط كمية كبيرة من الطاقة. وتسمى مثل هذه الروابط بروابط عالية الطاقة(حاملة للطاقة). وتدعى

المركبات التي تحوي مثل هذه الروابط بالمركبات عالية الطاقة . وتعمل كحوامـــل للطاقة في النظام البيولوجي. ومن أمثلة هذه الروابط رابطة الأنهيدرايد Anhydride كتلك الموجــودة فــي كــل النيوكليوزيــدات ثلاثيــة الفوســفات Nucleosides Triphosphatesورابطة الإستر الكبريتية Thioester Bonds المتواجدة في مركبات الأسيل مرافق أ (Acyl CoA,s) . وكذلك رابطة فوسفات الجوانيدين المتواجدة في فوسفات الكرياتين (كمخزون للطاقــة فــي الفقاريــات Vertebrates) وفوســفات الآرجنين (كمخزون للطاقة في اللافقاريات Invertebrates) .

الحديد والنحاس :

يبدو أن الحديد والنحاس تم اختيارهما لخواصهما الإلكترونية حيث إنهما يتواجدان في إحدى حالتين من الأكسدة كأيونات ثابتة. ولهذا فهي هامة جداً في نقل الإلكترونات أثناء تفاعلات الأكسدة والاختزال لآلة الأيض. وهي تمثل الجزء النشط لكثير من البروتينات الناقلة للإلكترونات مثل السيتوكرومات المحتوية على الحديد في مجموعة الهيم. ويتكون الهيم من حلقة البورفيرين المرتبطة مع الحديــد. ويتواجــد الحديد أيضا في بروتينات الحديد غير الهيمية والتي تحوي مراكز كبريت – الحديد Fe-S Centers . ويتواجد النحاس في المعقد الرابع للسلسلة التنفسية في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا والمعروف باسم مؤكسد السيتوكروم Cytochrome Oxidase وفــي الإنزيــم سوبــــر أكسيــــد ديسميــوتيـــز Superoxide Dismutase والذي يحوي كلاً من الزنك والنحاس. وكما يتواجد الزنك في إنزيمات مضيفة مجموعة الكربوكسيل (الكربوكسيليزات) Carboxylases وانزيم الكربونيك أنهيدريــز Carbonic Anhydrase ومزيل الهيدروجين الكحولي وصانعات الأحماض النووية .

انتشار المركبات العضوية في المادة الحية

يعزى شيوع الكربون في المادة الحية إلى مقدرته الهائلة على التنوع الكيميائي مقارنة بالعناصر الأخرى . فهو قادر على تكوين مركبات نظريا متناهية العدد وذلك لمقدرته على تكوين أربع روابط إلكترونية ثابتة (فردية وزوجية وثلاثية) بالإضافة لمقدرته على الارتباط مع نفسه ومع العناصر الأخرى بأربع روابط إلكترونية فردية . ولهذا فان 90% من اصل 13 مليون مركب كيميائي معروف تحوي عنصر الكربون كعنصر رئيسي والمعروفة بالمركبات العضوية . وتفتقر العناصر في الجدول الدوري Periodic Table إلى هذه الخصائص مجتمعة . فالبورون (B) والنيتروجين (N) والسليكون (Si) والفوسفات (P) فقط هي القادرة على تكوين ثلاث روابط أو اكثر. ولهذا فهي قادرة على تكوين سلاسل من الذرات المرتبطة معا وذات سلاسل جانبية أي متشعبة. ولكن جميعها لا تصلح لتكوين مركبات كيميائية ثابتة ومعقدة .

ومعظم باقي العناصر الأخرى معدنية وتميل إلى تكوين أيونات (لفقدها أو كسبها الإلكترونات) أوغازات خاملة أو ذرات قادرة على تكوين رابطة واحدة مثل الهيدروجين أو رابطتين مثل الأكسجين . فمثلا التنافر بين أزواج الإلكترونات لذرات النيتروجين المرتبطة معا بروابط فردية N-N (171كيلوجول/مول أو41 كيلو كالورى/مول) تعمل على تقليل طاقة الرابطة الفردية بين ذرات النيتروجين مقارنة مع طاقة الرابطة الفردية بين ذرات الكربون C-C (348 كيلوجول/ مول أو83 كيلو كالورى / مول) . ولهذا يميل النيتروجين لتكوين الرابطة الثلاثية بين ذرتي النيتروجين الأكثر ثباتا(946 كيلوجول/مول أو 226 كيلو كالورى / مول) . فتميل سلاسل قصيرة من ذرات النيتروجين المرتبطة إلكترونيا للتحلل إلى غاز النيتروجين ($N \equiv N$) .

والسيليكون والكربون يتواجدان في نفس العمود من الجدول الدوري للعناصر.ولهذا يتوقع أن يكون لهما نفس الخصائص الكيميائية . ولكن ذرات السيليكون اكبر حجما من ذرات الكربون. وهذا يعيق اقترابهما عند تكوين التداخل المداري اللازم لتكوين روابط إلكترونية قوية وثابتة. فروابط السيليكون Si-Si ضعيفة وقليلة الثبات (177 كيلوجول/ مول أو 42 كيلو كالورى / مول). بينما رابطة السيليكون مع الأكسجين Si-O رابطة قوية جدا عالية الثبات (800-869 كيلوجول / مول أو 190- 208 كيلو كالورى / مول) . لدرجة أن أصبحت سلاسل من ذرات السيليكون والأكسجين بالتناوب خاملة .

وعدم وجود السيليكون في المادة الحية وخاصة انه يشبه الكربون من حيث القدرة على تكوين أربع روابط إلكترونية ومركبات كبيرة مرتبطة بروابط من نوع Si-Si و Si-C قد يكون بسبب طاقة الروابط العالية جدا لعنصر السيليكون مع الأكسجين مقارنة مع روابط الكربون مع نفسه أو مع العناصر الأخرى (400 كيلوجول/ مول أو 96 كيلو كالورى / مول) . وتعني قوة ارتباط السيليكون مع الأكسجين مركبات ثابتة غير متحولة تحت الظروف السائدة فسيولوجيا أو في البيئة لكوكب الأرض .وترتب على هذا أن كل السيليكون تم حجزه على شكل أملاح السيليكات المكونة للقشرة الأرضية.

وليس صدفة أن قوة الروابط الإلكترونية السائدة في النظام البيولوجي مثل


C-O و C-C و C-N و C-H و C-S

تقع في مدى ضيق من الطاقة . فهي ثابتة نسبيا ولكن تسمح بالتحول المستمر (هدم وبناء) المميز للنظام البيولوجي المفتوح . ويتطلب استمرار الحياة ووجودها وجود روابط قوية ثابتة لإعطاء الثبات للمركبات الحيوية . ولكن ليست قوية جدا حيث يصعب كسرها عند الحاجة .

وقد تنبأ مؤلفو قصص الخيال العلمية أن مركبات عضوية سيليكونية (زيتية أو مطاطية) ذات عمود فقري من ذرات السيليكون والكربون مثل ميثيل السيليكون قد تكون أسساً كيميائية لحياة غير أرضية . إلا أن خمول رابطة السيليكون غير العادي يجعل هذا أمرا مستبعدا .

ما تقدم لا يعني أن وجود الروابط بين الذرات المختلفة غير ممكن في النظام البيولوجي . بالعكس فان (C-C-N) في العمود الفقري للبروتينات و(C-O-C) في الكربوهيدرات و (S-P-S-P) في العمود الفقري للأحماض النووية جميعها على قدر من الثبات. ولكنها أقل ثباتا من رابطة أل C-C مثلا . ولهذا جميعها عرضة للتحليل والتكوين بسهولة تحت الظروف الفسيولوجية السائدة في الخلية وبوجود الإنزيم المناسب . وبنفس المنطق فإن الروابط بين ذرات متماثلة غير موجودة في النظام البيولوجي باستثناء الروابط بين ذرات الكربون والرابطة بين ذرتي الكبريت S-S المتواجدة في بعض البروتينات .

المركبات العضوية في الخلية:

تهدف الكيمياء الحيوية لإيجاد تفسير للتنوع في البناء والنشاط البيولوجي في مصطلحات كيميائية والذي يعنى دراسة مكونات، وأنشطة الخلية الكيميائية على المستوى الجزيئي.

كما أن الكيمياء الحيوية تعنى بفهم وتوضيح واكتشاف التنوع والتماثل الكيميائي للكائنات الحية وتبحث لإيجاد علاقة بين البناء الكيميائي والنشاط البيولوجي على المستوى الجزيئي والعضيات والخلايا والأنسجة والكائن الحي ككل .

ومن المعالم الموحدة لخلايا الكائنات الحية هو احتواؤها على مكونات كيميائية ومنظمات حيوية ومعابر أيضية متماثلة كما تقوم بأنشطة تعمل جميعها

بطرق متماثلة إلى حد كبير كما في صناعة البروتينات ومضاعفة المادة الوراثية وإنتاج الطاقة وتحولاتها ومصادرها. فهناك تشابه كبير في البناء الكيميائي ووظيفة الإنزيمات وأنواع معابر الأيض في عمليات البناء والهدم للنشويات والليبيدات والبروتينات والأحماض النووية. وللتوضيح فقط تتشابه الأغشية البيولوجية من مصادر مختلفة في مكوناتها من الفوسفولبيدات إلى حد كبير .

وقد ساعد هذا النمط المتماثل في البناء الكيميائي بين الكائنات الحية على نشوء نظريات حول التطور الكيميائي ودرجة القرابة بين الكائنات الحية وعلى وضع أسس لطريقة الاستنتاج بناءً علي تعميم نتائج تم الحصول عليها من نوع (جنس) معين إلى آخر. ومن هنا تم شيوع استخدام الكائنات الحية الدقيقة ومزارع الأنسجة والحيوانات المخبرية ، لمراقبة ومعرفة قدرة الكثير من المواد الغريبة العلاجية ودرجة سميتها ونوع الاستجابات الكيميائية والفسيولوجية قبل استخدامها في الإنسان . وعلى الرغم من كل هذا يجب أن يتبع هذا الأسلوب بحذر شديد لأن الفوارق بين الكائنات الحية موجودة.

وتجسر الكيمياء الحيوية الفجوات بين علم الكيمياء وهو دراسة بناء وتداخل الذرات والجزيئات وعلم الأحياء وهو دراسة بناء وتداخل الخلايا والكائنات الحية.إن بناء الخلايا والكائنات الحية هو بناء كيميائي معقد وتجمعات معقدة لمركبات كيميائية محدودة العدد كالأملاح ووحدات البناء الأولية الصغيرة (لا يتجاوز وزنها الجزيئي ال 500 دالتون) ومركبات كبيرة متعددة وحدات البناء غير محدودة العدد . وجميع المركبات الكبيرة والتجمعات الجزيئية متنوعة بتنوع الحياة بناءا ونشاطا. فتتكون المركبات الكبيرة من نفس العناصر (الذرات) ومن نفس وحدات البناء الأولية المشتركة بين جميع الكائنات الحية والتي لا يتجاوز عددها الخمسين مركبا بسيطا. ويفسر تنوع الخلايا ومكوناتها وتنوع الأنشطة الحيوية بتنوع المركبات الكبيرة وتجمعاتها المعقدة . ومعظم مركبات الخلية كبيرة

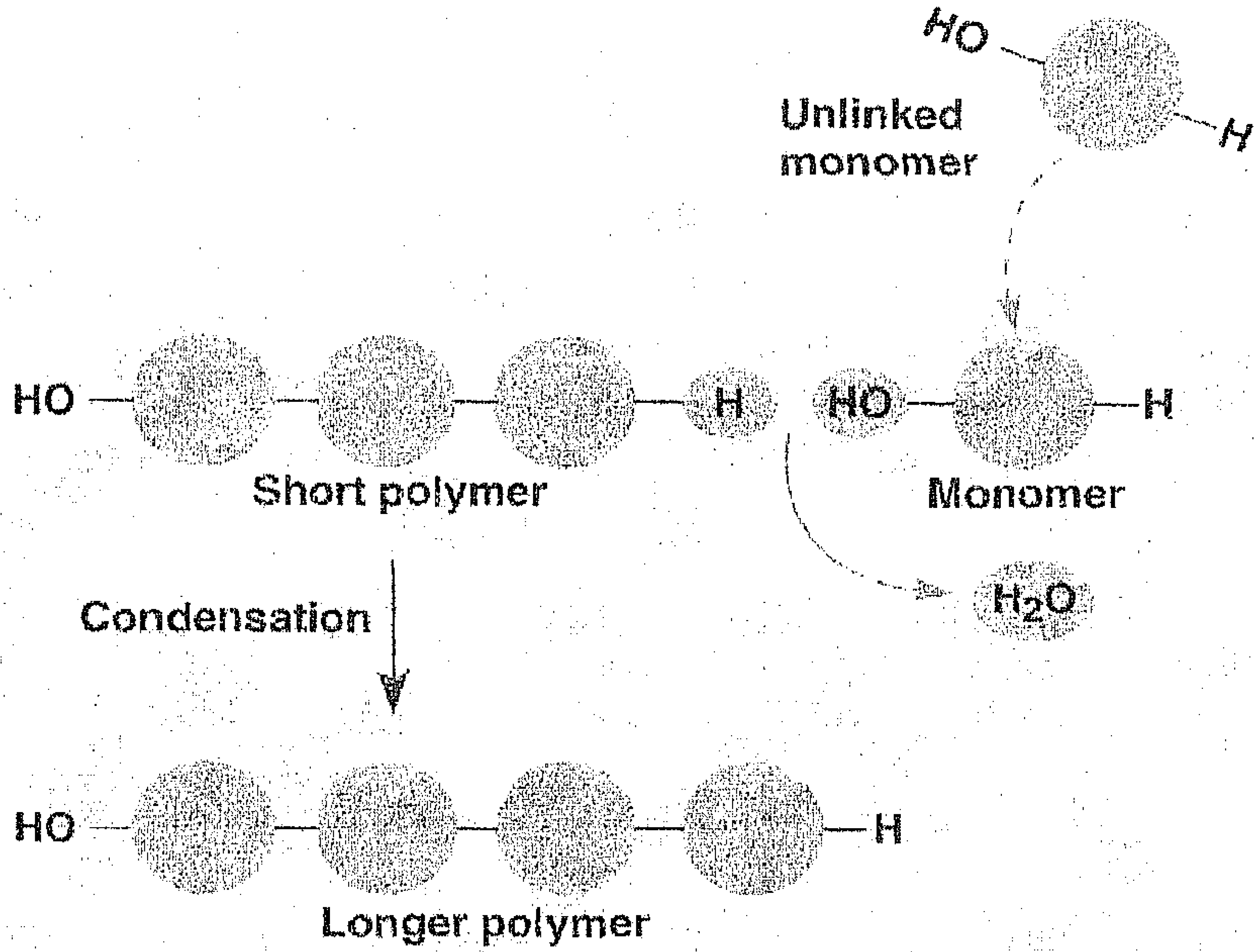
الحجم ذات وزن جزيئي كبير يتجاوز أل 10000 دالتون وقد يصل إلى البليون كما هو في أل DNA .

وتعرف وحدات البناء الأولية بالأجزاء الأحادية Monomers أو الجزيئات البسيطة أووحدات البناء الأولية .ويحوي معظمها على أكثر من مجموعة نشطة مرتبطة إلى الهيكل الكربوني المهدرج والمتنوع . وترتبط وحدات البناء معا بروابط إلكترونية .ويتم تكوين هذه الروابط (صناعة المركبات الكبيرة) وتحطيمها بنفس الاستراتيجية على الرغم من التباين في كيمياء وحدات البناء . فيتم تكوين الروابط بفقد جزيء ماءDehydration حيث أن أحد وحدات البناء يفقد ذرة هيدروجين وتفقد وحدة بناء أخرى مجموعة هيدروكسيل .

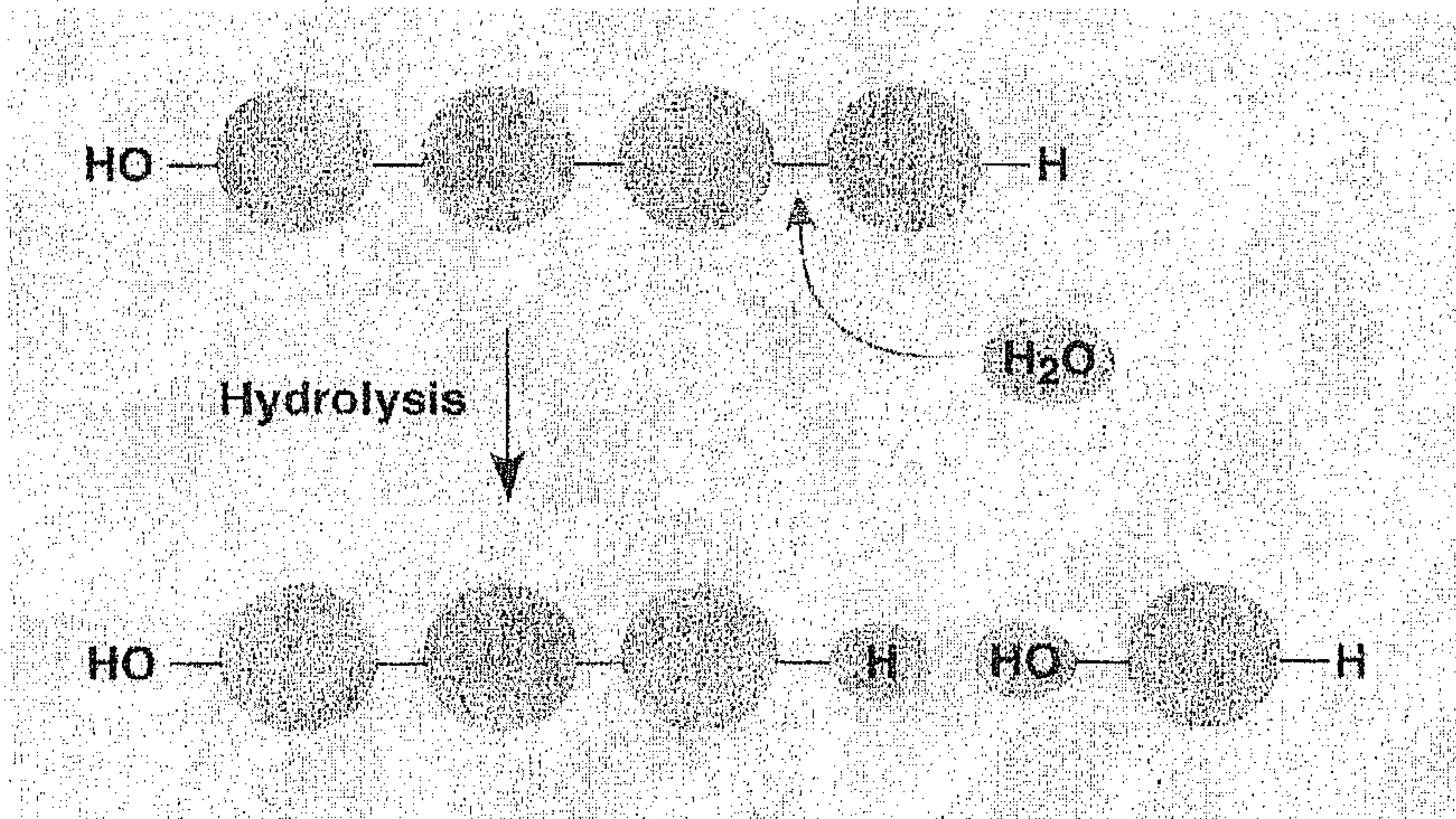
ويتطلب عمل هذه الروابط التزود المستمر بالطاقة وتواجد إنزيمات متخصصة. بينما لا يتطلب تحليلها إلى الطاقة . ولكنه يحتاج إلى نشاط الإنزيمات المتخصصة. وتحتاج صناعة المركبات الكبيرة – البروتينات والأحماض النووية – أيضا إلى مصدر معلوماتي (قالب معلوماتي) لأنها مركبات تحمل معلومات هامة لوظيفة الجزيء .

وتتحلل الروابط بين وحدات البناء الأولية في المركبات الكبيرة بإضافة الماء Hydrolysis (حيث تحطيم = Lysis = Lys = Break down وماء = Hydro = H_2O) كما يحدث في هضم المواد الغذائية في الجهاز الهضمي .

وخصوصية المركبات الكبيرة للأفراد جعل أخذها من قبل الخلايا كما هي أمر غير مقبول بيولوجيا . هذا بالإضافة لغياب الوسائل الناقلة لها عبر الأغشية . ولهذا يصبح تحليلها لمكونات من وحدات البناء أمراً حتمياً لتأخذ من قبل الخلية ولتستخدم إما لبناء مركبات كبيرة خاصة لتلك الخلية أو تهدم لأغراض إنتاج الطاقة أو لصناعة مركبات ذات وظائف خاصة . وبهذا تتمكن كل خلية من بناء مركباتها الخاصة بها .



(أ) Condensation synthesis (dehydration) of a polymer



(ب) Hydrolysis of a polymer

رسم (٢,١٥) صناعة وتحطيم المواد الكبيرة عديدة وحدات البناء

أ- تصنع المركبات الكبيرة Macromolecules عديدة وحدات البناء Polymers من وحدات البناء الأولية Monomers بإزالة الماء Dehydration (تعرف التصنيع بالتكثيف Condensation synthesis)ب- وعكس التصنيع هو التحلل المائي Hydrolysis . فتكسر الروابط بين وحدات البناء بإضافة جزيئات الماء .

خصائص المركبات الكبيرة :

تقسم المركبات الكبيرة إلى أربع مجموعات رئيسية لا تخلو منها خلية حية وهي الكربوهيدرات والليبيدات (الدهون) والبروتينات والأحماض النووية .وتم تقسيمها بناءا على الاختلاف في البناء والوظيفة والخواص الفيزيائية والكيميائية . وكما تحوي المادة الحية مركبات أخرى أقل شيوعا مثل الصبغات والفيتامينات والهرمونات وبعض الأملاح غير العضوية .

وتعتبر ثلاثة من المركبات الكبيرة عديدة وحدات البناء Polymers المرتبطة معا بروابط إلكترونية ثابتة وهي البروتينات (ذات الروابط الببتيدية) والأحماض النووية (ذات روابط الفوسفات ثنائية الإستر) والنشويات (ذات الروابط الجليكوزيدية) . وتتواجد هذه المركبات الكبيرة على شكل سلاسل غير متشعبة غالبا (باستثناء الأميلوبكتين في النشا والجليكوجين) .

والأحماض النووية هي أهم المركبات الكبيرة في الخلية والأكبر حجما والأكثر طولا وتنوعا بين الأجناس والأفراد . فهي الحاملة للمعلومات الوراثية والمحددة لبناء ونشاط الخلية ومكوناتها . وجميعها تتكون من ثمان وحدات بناء أولية مكونة من أحد القواعد النيتروجينية وأحد جزيئين من السكر الخماسي وحامض الفوسفوريك .

والبروتينات أكثر المركبات الكبيرة تواجدا وتنوعا – بناءا ووظيفة – في الخلية . فهي الأداة الجزيئية Molecular Tools التي تعبر من خلالها المادة الوراثية (الجينات) عن وجودها وأنشطتها المختلفة . إن الأنشطة البيولوجية المختلفة التي تقوم بها الخلية والكائنات الحية ما هي إلا مرآة تعكس وجود بروتينات متخصصة مسؤولة عن هذه الأنشطة . ويعبر كل بروتين عن وجوده في

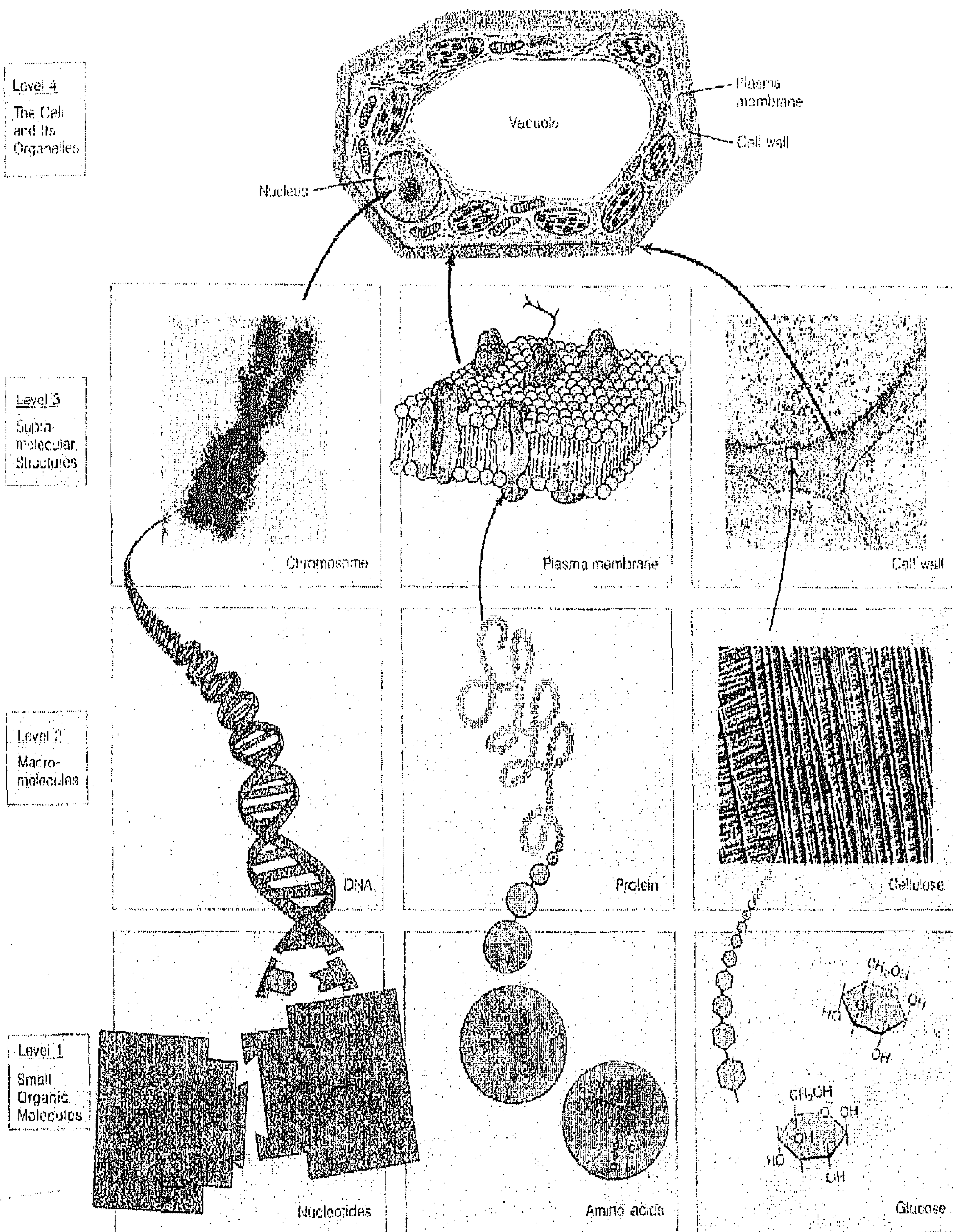
الخلية بالقيام بنشاط محدد وفريد مكسباً الكائن الحي (الخلية) خصائص محددة وفريدة موروثة.

واللبيدات مركبات كبيرة ولكنها ليست عديدة وحدات البناء . فتميل اللبيدات لتكوين تجمعات جزيئيه معا و/أو مع مواد أخرى مكونة معقدات مختلفة مثل البروتينات الدهنية Lipoproteins والأغشية البيولوجية Membranes والميسيلات Micelles والأجسام الدهنية Liposomes .

والمركبات الكبيرة على درجة عالية من التنوع على الرغم من التشابه في وحدات بنائها . فكل خلية تحوي آلافاً من المركبات الكبيرة ولكن تختلف عن تلك في خلية أخرى . ويعزى هذا التنوع في المركبات الكبيرة إلى ترتيب وعدد ونوع وحدات البناء ونوع الروابط فيما بينها . فمثلاجميع جزيئات أل DNA المكونة للمكتبة الوراثية مكونة من أربع وحدات بناء. ومع كل هذا ليس هناك من جزيء DNA يشترك بنفس الترتيب والعدد لهذه الوحدات مع جزيء آخر .فكل فرد يمتلك بناءا خاصا لجزيئات ال DNA المكونة لمكتبته الوراثية. وتتواجد آلاف البروتينات في الخلية الواحدة . وجميعها مكونة من عشرين حامضا أمينيا فقط . ولكل بروتين ترتيب وعدد ونوع خاص من الأحماض الأمينية لا يشاركه فيه بروتين آخر . ويشبه ترتيب وعدد ونوع وحدات البناء في المركبات الكبيرة ترتيب وعدد ونوع الأحرف في الكلمة . فجميع الكلمات تتكون من نفس الأحرف ولكنها تختلف في عدد وترتيب ونوع هذه الأحرف .

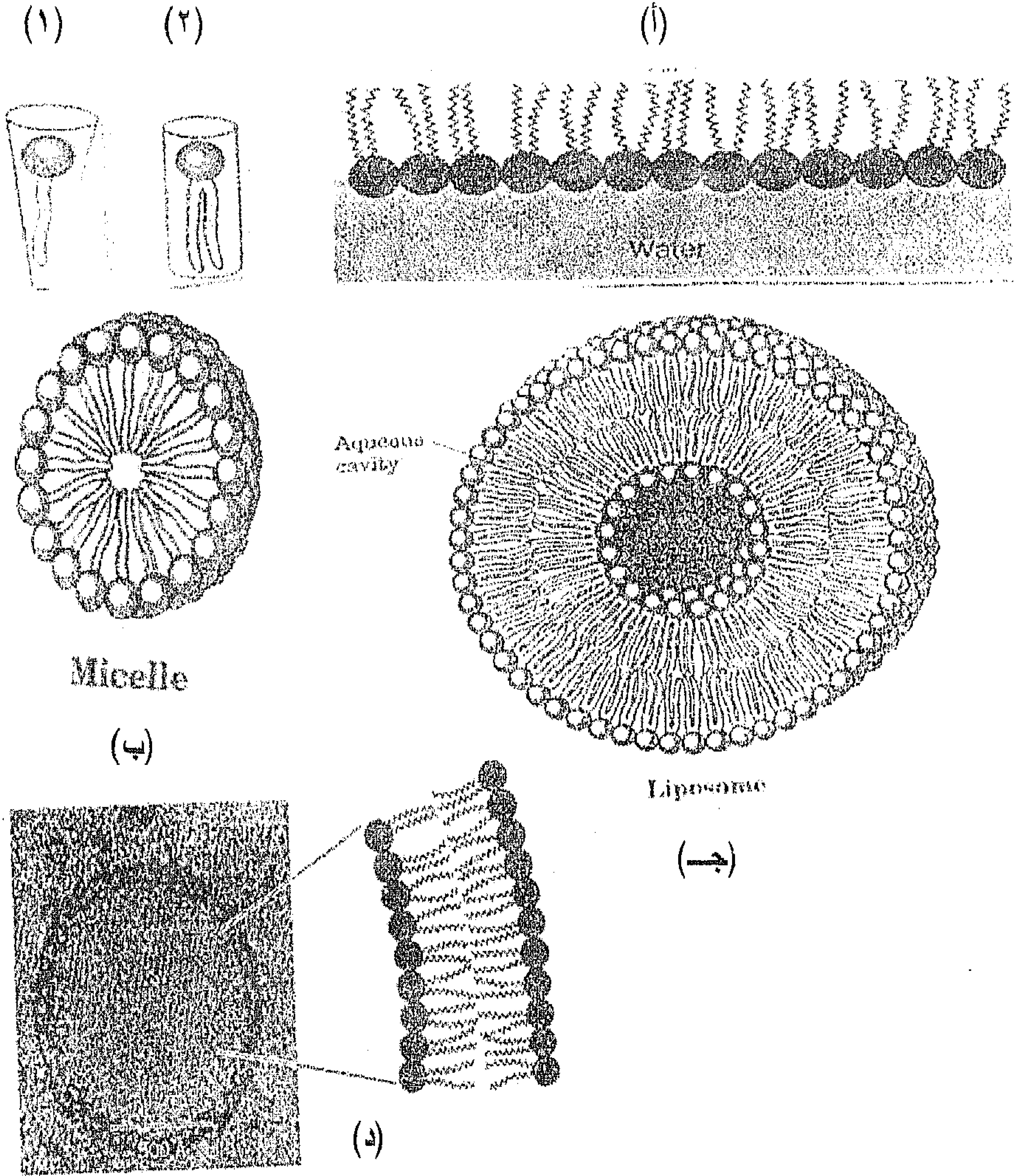
إن التنوع الهائل في المركبات الكبيرة ضرورة ليتواءم والتنوع الكبير في البناء والأنشطة البيولوجية المختلفة بين الأجناس وحتى أفراد الجنس الواحد . وهذا هو منطق الحياة الجزيئي , حيث البساطة والتشابه . ولكنه نظام متطور ومعقد ومتباين في آن واحد .

وتكون المركبات الكبيرة مثل عديد الببتيد بدورها تجمعات بروتينية متماثلة وحدات البناء أو مختلفة وحدات البناء البروتينية . حيث تصبح كل وحدة من عديد الببتيد وحدة بناء في التجمع البروتيني . وأيضا يتم تكوين تجمعات من مواد مختلفة مثل الغشاء الخلوي والرايبوزومات. وهكذا يتم التدرج في بناء النظام البيولوجي وغالبا بروابط غير إلكترونية .



رسم (٢,١٦) التدرج في البناء الخلوي

تتحد مركبـــات عضويـــة صغيـــرة مثل الجلوكوز والأحماض الأمينية والنيوكليوتيدات (مستوى ١) المصنعة من مركبات غير عضوية بسيطة مثل (CO_2 , H_2O , NH_3 , H_3PO_4 , H_2S) معا مكونة مركبات كبيرة (مثل سليلوز وبروتينات وأحماض نووية DNA) (مستوى ٢) .وتتجمع المركبات الكبيرة معا إلى مركبات أكبر وذات مستوى أعلى من الترتيب والنظام (مثل جدار الخلية والغشاء البلازمي والكروموسومات) (مستوى ٣) . والتي بدورها تكون عضيات الخلية والخلية نفسها (مستوى ٤) .وتظهر في كل مستوى جديد يتكون , مجموعة من الخصائص لا يمتلكها أي من مكونات التجمع منفردا .



رسم (٢,١٧) التجمعات الجزيئية للمركبات مزدوجة المحبةAmphipathic

يمثل الجزيء ذو الرأس القطبي Polar Head والذيل غير القطبي المنظفات مثل الصابون(١). ويمثل الجزيء ذو الرأس القطبي Polar Head والذيلين غير القطبيين الفوسفوليبيدات Phospholipids (٢).في المحاليل المائيةAqueous Solution , يطرد الذيل غير القطبي من الماء وينجذب الرأس القطبي إلى الماء .وتتكون التجمعات الجزيئية الاتية : أ- طبقة أحادية على سطح الماء Monolayer ب- ميسيلات Micelles . وتتواجد الأجزاء غير القطبية في مركز كرة صماء مستثنى من تواجد الماء .وتتواجد الأجزاء القطبية على السطح على اتصال مع الماء ج- أجسام أو حويصلات دهنية Liposomes . وهي كرة مفرغة وذات حجرة داخلية مليئة بالماء . وتتواجد الأجزاء القطبية على سطحي الغلاف على اتصال مع الماء .وتتواجد الأجزاء غير القطبية متجه نحو مركز الغلاف. ويعرف هذا التجمع بثنائي الطبقة الدهنية Lipid Bilayer كما هو في الأغشية الخلوية (د).

الفصل الثالث

الكـــربوهيـــدرات

تعتبر الكربوهيدرات Carbohydrates اكثر المركبات الحيوية أو العضوية انتشارا في الطبيعة . وهي الأولى في التصنيع أثناء عملية التمثيل الضوئي Photosynthesis . وتصنع الكربوهيدرات من ذرات الكربون والأكسجين لغاز ثاني أكسيد الكربون وذرات الهيدروجين لجزيئات الماء . وهي مواد عالية الطاقة الكيميائية الكامنة من اصل الإشعاع الشمسي . مع العلم أن كلاً من غاز ثاني أكسيد الكربون والماء مواد بسيطة التركيب وقليلة الطاقة الكيميائية الكامنة . وتحول عملية التمثيل الضوئي في النباتات والطحالب وبعض أنواع البكتيريا ما يزيد عن 100 مليون طن من غاز ثاني أكسيد الكربون والماء إلى سليولوز ومواد عضوية نباتية أخرى . وان جميع المركبات العضوية الأخرى يتم اشتقاقها من مواد كربوهيدراتية الأصل خلال عمليات الأيض المختلفة.

وعليه فان الكربوهيدرات وباقي المركبات العضوية ما هي إلا ناتج عملية التمثيل الضوئي. وما هي إلا وسيلة لتخزين ونقل الطاقة الشمسية التي يمكن تحريرها أثناء التنفس الخلوي Cellular Respiration (الاحتراق الخلوي) وأثناء عمليات الأيض المختلفة لتدفع على حدوث أنشطة مختلفة . فطاقة الضوء هي الدافع على اتحاد ثاني أكسيد الكربون والماء في النباتات الخضراء لتكوين مشتقات الكربون المختلفة .

والجلوكوز هو أول المركبات المتكون من أيض الطاقة حيث تحول الطاقة الإشعاعية (طاقة الضوء) إلى طاقة كيميائية في جزيء الجلوكوز أثناء عملية التمثيل الضوئي . كما أن هدم الجلوكوز في جميع الخلايا أثناء التنفس الخلوي

والتخمر خير مثال على أهميته كمصدر للطاقة وكمصدر للكربون لصناعة وسائط أيضية ضرورية لصناعة مركبات أخرى عديدة . وتصنيع سكر الجلوكوز في الخلايا الحيوانية يتم في معبر تصنيع الجلوكوز ويسمى Gluconeogenesis، وتعيش العديد من الكائنات الحية فقط على الجلوكوز وبعض أملاح المعادن .

والكربوهيدرات تعبير عام يتضمن عددا كبيرا من المركبات وأهمها السكريــــات البسيطـــة Simple Sugars ومشتقاتهـــا وعديـــدة وحـــدات التسكر Polysaccharides المتنوعة البناء الكيميائي والوظائف. واستخـــدم الكربوهيدرات كاسم ليدل على تلك المركبات ذات البناء الكيميائي ذي الصيغة الأوليـــة CH_2O . ولهذا سميت الكربوهيدرات بهـــذا الاسم لوجود ذرة كربـــون لكل جـــزيء ماء Hydrated Carbon . والـــذي يعني كربون ممياً (Carbohydrate = Carbon-Hydrated) . ويستخدم تعبير النشويات للدلالة على الكربوهيدرات ككل وكاسم غيرعلمي شائع .والسبب هو انتشار النشويات وكثرة الاستعمالات اليومية لها . وتدعى الكربوهيدرات أيضا سكاريدات Saccharides . وهي كلمة مشتقة من الكلمة عربية الأصل اليونانية Sakkaron or Saccharon . والتي تعني سكر Sugar.

وظائف الكربوهيدرات

تلعب الكربوهيدرات أدوارا بيولوجية متنوعة والتي نوجزها بالآتي :

1- وقود الخلية الحية : تعتبر الكربوهيدرات مثل النشـــا والســـكريات مـــادة غذائية أساسية لجميع الكائنات الحية. ويعتبر تخمر أو أكســـدة الجلوكـــوز معبرا أيضيا أساسيا لانتاج الطاقة الكيميائية ومصدرا كربونيا لصـــناعة معظم مكونات الخليـــة العضـــوية . وتســـتخدم جميـــع الخلايـــا الحيـــة الجلوكوزعند توفره كمصدر رئيسي للطاقة.

2- تخزين الفائض من الطاقة : تعتبر بعض الكربوهيدرات وسيلة لتخزين الزائد من الطاقة الكيميائية عن حاجة الخلية كما هو الحال مع النشا و/أو السكروز Sucrose في النباتات والجليكوجين Glycogen في الخلايا الحيوانية .

3- مواد بناء أساسية لكثير من مكونات الخلية : تعمل بعض الكربوهيدرات غير الذائبة في الماء كمادة حماية وبناء أساسية مثل السليولوز Celluloseالمتواجد في الجدار الخلوي للنباتات (جدار الخلايا النباتية) والطحالب والفطريات ومثل الكيتين Chitin المتواجد في الهيكل الخارجي لكثير من الحشرات عديدة الأرجل من القشريات Arthropods. وتتواجد أنواع أخرى من الكربوهيدرات مع سلاسل ببتيدية في الجدار الخلوي للبكتيريا مكونة ما يعرف بالببتيدوجليكان Peptidoglycan .

4- الاتصال الخلوي وتمييز الذات: تتواجد الكربوهيدرات خارج الغشاء البلازمي لخلايا الأنسجة الحيوانية كمواد معقدة البناء . وتلعب دورا هاما في الاتصالاتCommunications والتداخلات Interactions مع الوسط المحيط ومع الخلايا الأخرى .فهي مكونات رئيسية للمادة الأساسية المتواجدة في حصائر الكثير من الأنسجة الحيوانية Extra Cellular Matrix . ومن اشهر مكوناتها حامض الهيالورونيك Hyalouronic Acid والكوندرويتين Chonroitin والكيراتان Keratan والمتكونة من مشتقات الجلوكوز الأمينية وتعرف بالكربوهيدرات الأمينية Glycosaminoglycan وتعمل مع البروتينات بما يعرف بالكربوهيدرات البروتينية Proteoglycan كمشحمات Lubricants لمفاصل العظام في الحيوانات.

والكربوهيدرات مواد بناء أساسية في الأغشية البيولوجية حيث تتواجد أنـــواع منها مرتبطة مع مكونات الغشاء البلازمي من لبيدات وبروتينات والتي تلعب دورا هاما كمستقبلات Receptors وإشارات Signals وأجسام غريبـــة Antigens . فالمســـتقبلات والعلامات المميزة لأسطح الخلايا مـــا هـــي إلا لبيـــدات كربوهيدراتيـــة Glycolipids وبروتينات كربوهيدراتية Glycoproteins.

والكربوهيدرات مكونات أساسية لجميع النيوكليوتيدات Nucleotides . فســـكر الرايبـــوز Ribose والرايبـــوز اللاأكســـجيني Deoxyribose والرايبـــوز الكحـــولي (الريبيتول Ribitol) عناصر بناء أساســـية فـــي مـــادة الأحمـــاض النوويـــة وجميـــع النيوكليوتيدات لمشتقات الكثير من الفيتامينات مثل الرايبوفلافين Riboflavine والنيسين . Niacin

تعـــريـــف الكربوهيدرات :

ذكرنا أن الاسم كربوهيدرات (يعني حرفياً كربون مميـــأ) مشـــتق مـــن التكوين الذري الكيميائي .فالصيغة الجزيئية Molecular Formula هـــي أحـــد مضاعفات صيغة البناء الأوليـــة(CH_2O Empirical Formula . إلا أن هـــذا التعريف لا يفي بالغرض . فليس جميع الكربوهيدرات لها نفـــس صـــيغة البنـــاء الأولية . فمثلاً الفورمالدهايد CH_2O وحامض اللكتيـــك $C_3H_6O_3$ ليســـت مـــواد كربوهيدراتية على الرغم من أن صيغة البناء لها هي (CH_2O). بينما نجد مـــواد ليس لها صيغة البناء الأولية هذه ولكنها تعتبر من الكربوهيدرات مثـــل الرايبـــوز اللاأكسجيني (Deoxyribose) ذي الصيغة الجزيئية ($C_5H_{10}O_4$) وكذلك جلوكـــوز الأمين ذي الصيغة الجزيئية ($C_6H_{12}O_5N$). و لهذا اصبح إيجاد تعريـــف جديـــد للكربوهيدرات اكثر قبولا وشمولاً ضرورة حتمية. ولوجود مجموعة الكربونيل في معظم السكريات فان التعريف الجديد هو أن الكربوهيدرات مركبـــات الدهيديـــة أو كيتونية عديـــدة الهيدروكســـيل ومشـــتقاتها Polyhydroxylated Aldehydes or

Ketones and Their Derivatives. وهي التي تحوي على ثلاث ذرات كربون كحد أدنى.

تصنيف الكربوهيدرات

يعتمد تصنيف الكربوهيدارت إلى مجموعات على أسس مختلفة . وأهمها الذي يعتمد عدد وحدات البناء (Building Blocks) أو الوحدات الأولية البسيطة Subunits. والتي تشمل الأنواع التالية :

1- كربوهيدرات أحادية وحدة البناء أو التسكر Monosaccharides والمعروفة باسم السكريات البسيطة Simple Sugars أو أحادية الجزء Monomers ومشتقاتها .

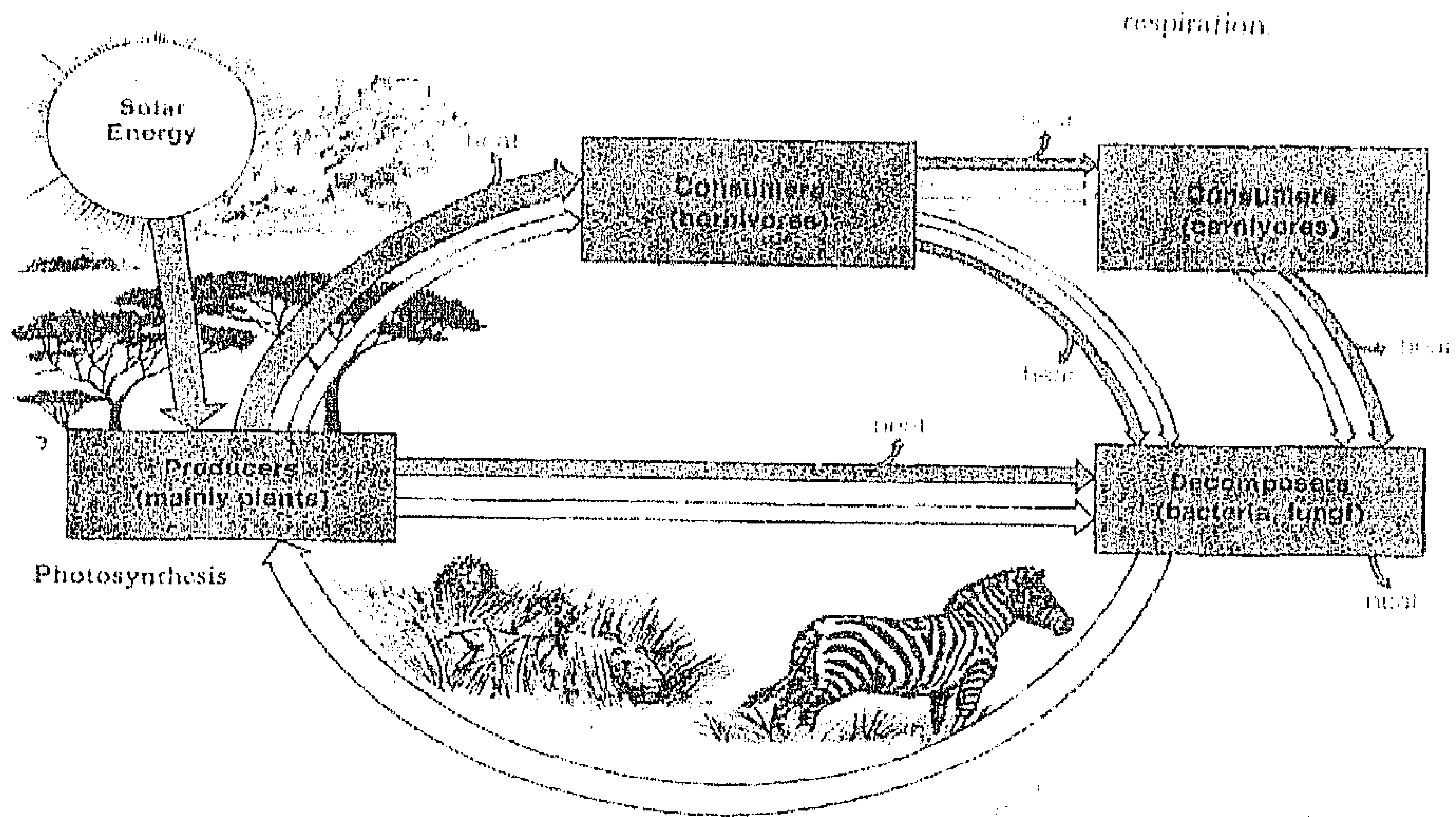
2- كربوهيدرات ثنائية التسكر (Disaccharides(Dimers والمتكونة من وحدتين بنائيتين Two Monomers من أحاديات التسكر.

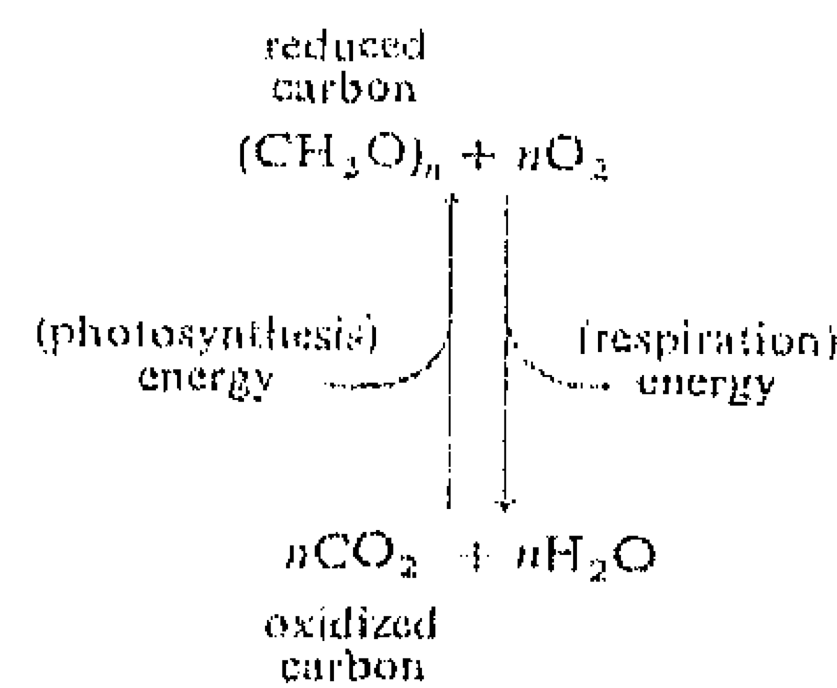
3- كربوهيدرات قليلة التسكر Oligosaccharides وتتكون من ثلاث إلى خمس عشرة وحدة بنائية أساسية من وحدات التسكر أو أحادية التسكر.

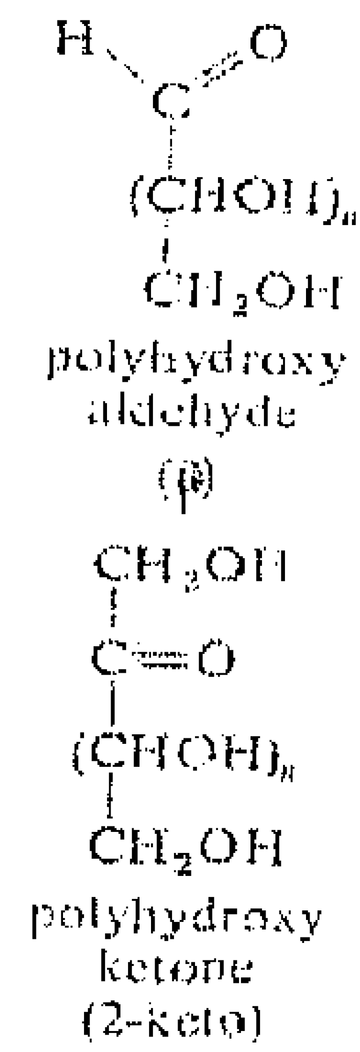
4- عديدة التسكر Polysaccharides وتتكون من آلاف من وحدات البناء أحادية التسكر وتعرف باسم جليكان Glycan .

والمقاطع المختلفة تعني الآتي :

سكر = Sacchar = Sugar وأحادي = Mono = Monos = Single وأثنين = Di = Two وقليل = Oligo = Few وعديد = Poly = Many وجزء = Mers = Part.







رسم (٣,١) تدفق الطاقة وتدوير العناصر في النظام البيئي

تتدفق الطاقة الشمسية Solar Energy باتجاه واحد من الشمس خلال الكائنات الحية المنتجة Producers وأهمها النباتات . ويتم حصاد الطاقة في أثناء عملية التمثيل الضوئي Photosynthesis وتكوين المركبات العضوية (الكربون المختزل) من مواد مؤكسدة غير عضوية (ثاني أكسيد الكربون والماء) ويتحرر غاز الأكسجين . وتستمر الطاقة في التدفق خلال الكائنات الحية المستعملة للطاقة Consumers من آكلة الأعشاب Herbivores وآكلة اللحوم Carnivors وهي الحيوانات والمحللات Decomposers وأهمها الفطرياتFungi والبكتيريا Bacteria. ويتم حصاد الطاقة الكيميائية المخزنة في الكربون المختزل في أثناء عملية التنفس الخلوي Cellular Respiration . وأخيرا تتحرر الطاقة كحرارة للوسط المحيط . وخلال ذلك يستعمل الأكسجين ويعاد إنتاج ثاني أكسيد الكربون والماء .ويتم تدوير العناصر Recycling بإعادة استخدام كامل العناصر المشاركة في هذه العملية .ومبين في الرسم أهم وأول نواتج عملية التمثيل الضوئي وهي أ- ألدهيد عديد الهيدروكسيل ب- كيتون عديد الهيدروكسيل . ومبين تمثيل لعملية التمثيل الضوئي والتنفس الخلوي كتفاعل كيميائي عكسي . (Becker and Deamer 1993)

أحادية التسكر

تتواجد أحادية التسكر Monosaccharides أو السكريات البسيطة Simple Sugars كوحدات بناء أساسية لباقي أنواع النشويات مرتبطة معا بروابط جليكوزيدية . وتشترك السكريات البسيطة بصفات عامة نوجزها بالآتي :

1- تمتلك جميعها نفس الصيغة الأولية Empirical Formula (CH_2O) والصيغة الجزيئية Molecular Formula $(CH_2O)_n$ حيث (n) ≥ 3 , وهي أحد مضاعفات الصيغة الأولية. ولكن لكل جزيء صيغة بناء Structural Formula خاصة به تميزه عن غيره من الجزيئات في كل مجموعة متماثلة الصيغة الجزيئية . والعلاقات بين أفراد المجموعة الواحدة ذات الصيغة الجزيئية الواحدة تعرف بالمتناظرات Isomers وهي إما بنائية Structural isomers و/أو ضوئية Optical Isomers (فراغية Stereoisomers).

2- تمتلك جميعها ذرة أكسجين واحدة مرتبطة برابطة زوجية إلى أحد ذرات الكربون تعرف بمجموعة الكربونيل Carbonyl Group (C=O). وذرة الكربون هذه قد تكون طرفية ألدهيدية وتمثل ذرة الكربون رقم (1) في الهيكل الكربوني للجزيء. وتتواجد في السكريات الألدهيدية Aldoses . وقد تكون داخلية كيتونية وتمثل ذرة الكربون رقم (2) في الهيكل الكربوني للجزيء. وتتواجد في السكريات الكيتونية Ketoses. وتعرف ذرة الكربون رقم واحد في السكريات الألدهيدية الحلقية ورقم اثنين في السكريات الكيتونية الحلقية بذرة الكربون الأنومرية Anomeric Carbon . وتتواجد في أحد بنائين فراغيين وهما نوع ألفا أو بيتا .

3- تمتلك جميعها مجموعة هيدروكسيل واحدة مرتبطة لكل ذرة كربون أخرى . إذن فجميع ذرات الكربون باستثناء ذرة الكربون الأنومرية مرتبطة إلى مجموعة الهيدروكسيل الكحولية . وكل ذرة كربون غير طرفية في السكريات الألدهيدية مرتبطة مع ذرتي كربون وذرة هيدروجين ومجموعة هيدروكسيل بروابط فردية . معنى هذا أن جميع ذرات الكربون باستثناء الطرفية والأنومرية هي مراكز غير متماثلة البناء الفراغي Chiral Centers.

4- تتواجد جميعها في أحد نوعين من البناء D and L . و لهذا تؤثر جميعها على مسار الضوء المستقطب المار خلال محلول مائي يحوي جزيئاتها.

5- جميعها ذات أسماء تنتهي بالمقطع أوز Ose والذي يعني سكر .

7- تمتلك جميعها هيكلاً كربونياً غير متشعب البناء.

8- جميعها سكريات مختزلة Reducing Sugars لمقدرتها على اختزال عوامل مؤكسدة مثل كبريتات النحاس .

تصنيف السكريات

تصنف السكريات إلى مجموعتين معتمدين نوع مجموعة الكربونيل:

1- سكريات ذات مجموعة كربونيل طرفية وتسمي سكريات الدهيدية (Aldoses).

2- سكريات ذات مجموعة كربونيل داخلية وتسمي سكريات كيتونية (Ketoses).

وكما تصنف أيضا إلى مجموعات اعتمادا على عدد ذرات الكربون الموجودة في الصيغة الجزيئية Molecular Formula. وهذه المجموعات هي :

1- سكريات تحوي ثلاث ذرات كربون وتسمي سكريات ثلاثيـــة الكربـــون أو فقط سكريات ثلاثية Trioses.

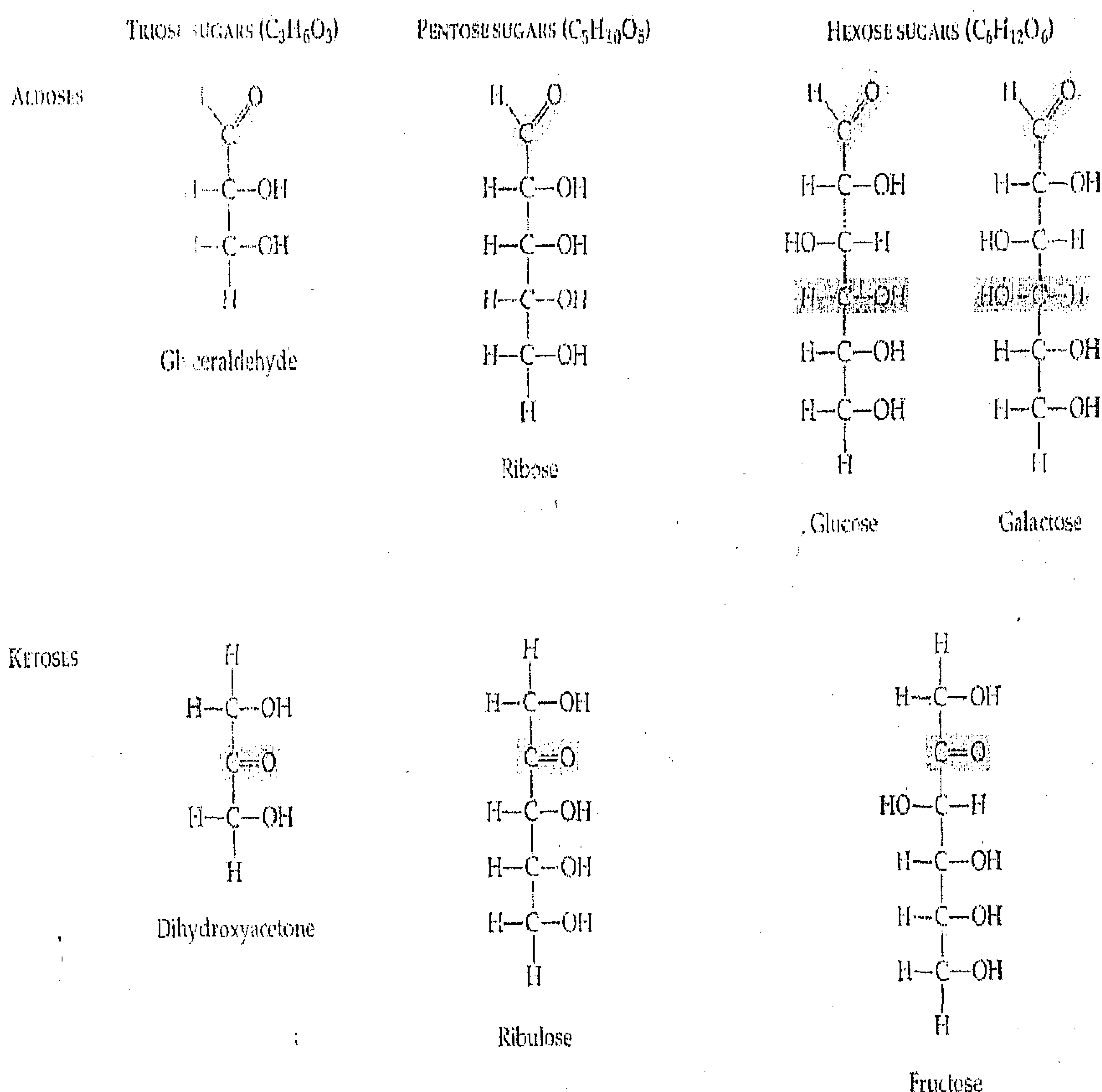
2- سكريات ذات أربع ذرات كربون وتسمي سكريات رباعية الكربون أو فقط سكريات رباعية Tetroses.

3- سكريات ذات خمس ذرات كربون وتسمي سكريات خماسية الكربـــون أو فقط سكريات خماسيةPentoses.

4- سكريات ذات ست ذرات كربون وتسمي سكريات سداسية الكربون أو فقط سكريات سداسيةHexoses.

5- سكريات ذات سبع ذرات كربون وتسمي سكريات سباعية الكربون أو فقط سكريات سباعيةHeptoses.

مع العلم ان المقطع (اوز ose) يعني سكر والمقطع (aldo) يعني الدهيـــد والمقطع (keto) يعني كيتـــون والمقـــاطع(tri) و (tetra) و (penta) و (hexa) و (hepta) و (octa) و(nona) و (deca) و(dodeca) تعني ثلاثة وأربعة وخمســة وستة وسبعة و ثمانية وتسعة وعشرة واثنا عشر على التوالي .



رسم (٣,٢) تصنيف السكريات :

تصنف السكريات إلى نوعين اعتمادا على موقع مجموعة الكربونيل النشطة في السكريات: ١- سكريات ألدهيدية (Aldoses) ٢- سكريات كيتونية (Ketoses) .وتصنف السكريات أيضا اعتمادا على الاختلاف في طول الهيكل الكربوني (عدد ذرات الكربون) إلى: أ- سكريات ثلاثية الكربون Trioses مثل الجلسرألدهيد Glyceraldehyde وثنائي هيدروكسيل الأسيتون Dihydroxy Acetone ب- سكريات رباعية الكربونTetroses مثل الثريوز Threose والإريثروز Erythrose (غير مبين هنا) ج- سكريات خماسية الكربون Pentoses مثل الرايبوز Ribose والريبيولوز Ribulose ٤- سكريات سداسية الكربونHexoses مثل الجلوكوز Glucose والجلكتوز Galactose (والمانوز Mannose غير مبين هنا) والفركتوز Fructose . وتختلف السكريات في التوزيع الفراغي للمجموعات حول مراكز عدم التماثل لذرات الكربون المرتبطة مع أربع مجموعات مختلفة بروابط فردية . وهذا يزيد من تنوع السكريات. والتي تسمى المتناظرات الفراغية Stereoisomers . قارن مثلا بين بناء الجلوكوز وبناء الجلكتوز (الجزء المظلل) . ملاحظة : ذرة الكربون المرتبطة برابطة زوجية مع الأكسجين (مجموعة الكربونيل المضللة) في السكريات تعرف بذرة الكربون الأنومارية Amomeric carbon. (Campbell 1997)

وتصنف السكريات الأحادية إلى مجموعات اعتمادا على عدد ذرات الكربون ونوع مجموعة الكربونيل على النحو التالي :

1. سكريات ثلاثية الكربون كيتونية Ketotrioses وألدهيدية Aldotriose وجميعها ذات صيغة جزيئية ممثلة بالآتي $C_3H_6O_3$.
2. سكريات رباعية الكربون كيتونيةKetotetroses وألدهيدية Aldotetrose وجميعها ذات صيغة جزيئية ممثلة بالآتي $C_4H_8O_4$.
3. سكريات خماسية الكربون كيتونيةKetopentoses وألدهيدية Aldopentoses وجميعها ذات صيغة جزيئية ممثلة بالآتي $C_4H_{10}O_5$.
4. سكريات سداسية الكربون كيتونية Ketohexoses وألدهيدية Aldohexoses وجميعها ذات صيغة جزيئية ممثلة بالآتي $C_6H_{12}O_6$.
5. سكريات سباعية الكربون كيتونية Ketoheptoses وألدهيدية Aldoheptose وجميعها ذات صيغة جزيئية ممثلة بالآتي $C_7H_{14}O_7$.

إذن التصنيف الجديد المعتمد عدد ذرات الكربون ونوع مجموعة الكربونيل هو تصنيف وصفي لبناء الجزيء . ويبين الصيغة الأولية والصيغة الجزيئية للسكريات .

السكريات ثلاثية الكربون:

جميع السكريات ثلاثية الكربون الألدهيدية والكيتونية ذات صيغة أولية (CH_2O) وصيغة جزيئية ($C_3H_6O_3$) ولكن لكل صيغة بنائية مختلفة (Structural Formula). ومن أمثلة السكريات الثلاثية نذكر :

1- ثنائي هيدروكسيل الأسيتون Dihydroxy Acetone ،وهو السكر ثلاثي الكربون الكيتوني الوحيد (Ketotriose) .وسمي كذلك على اعتبار انه مشتق من مركب الأسيتون (CH_3-CO-CH_3). وهو المثال الوحيد الذي سيأتي ذكره كأحد الوسائط الأيضية لمعبر الجليكوليزز Glycolysisعلى شكل فوسفات الأسيتون ثنائي الهيدروكسيل أو فوسفات ثنائي هيدروكسيل الأسيتون Dihydroxyacetone Phosphate(DHAP) .

2- الجلسرالدهيد (Glyceraldeyde(GAL باعتباره مشتقاً من مركب الجلسرول.وهو السكر ثلاثي الكربون الالدهيدي الوحيد (Aldotrioses). والذي سيرد ذكره في معبر الجليكولزز مفسفرا باسم3-فوسفات الجلسرالدهيد Glyceraldeyde-3-Phosphate(GAL3P) or 3-Phosphoglyceraldeyde(3PGAL).

ويحوي هذا الجزيء على مركز عدم تماثل واحد . ولهذا فهو يتواجد في بنائين إلكترونيين مختلفين: أحدهما يعرف بالنوع D أي يميني (Dextrose) أو ذي الدوران اليميني (Dextrorotatory) والآخر بالنوع L أي يساري (Levose) أو ذي الدوران اليساري (Levorotatory). والمقطع (Dextrose) يعزى إلى سكر الجلوكوز ذي الدوران اليميني والمقطع (Levose) يعزى إلى سكر الفركتوز ذي الدوران اليساري.

ويمثل البناء ثلاثي الأبعاد (البناء الإلكتروني الهيكلي) لهذا الجزيء بطريقة (نموذج) فشر Fisher على الورقة ثنائية الأبعاد بوضع مجموعة الكربونيل

وهي ذرة الكربون رقم (1) إلى الأعلى وذرة الكربون رقم (3) إلى الأسفل وذرة الكربون رقم (2) غير المتماثلة في الوسط . ويمثل البناء D بكتابة مجموعة الهيدروكسيل لذرة الكربون رقم (2) متجهة إلى يمين القارئ .ويمثل البناء L بكتابة نفس المجموعة متجهة إلى يسار القارئ .

والعلاقة بين البناءين D و L تدعى Enantiomers .وهي كعلاقة الجسم وصورته في المرآة أو كعلاقة اليد اليمنى مع اليد اليسرى. والفرق الوحيد بينهما هو تأثيرهما على مسار الضوء المستقطب . إذن يوجد من السكر الثلاثي الألدهيدي مركبان نشطان ضوئياً . ولكل منهما بناؤه الإلكتروني الفراغي الخاص (Spatial Electronic Configuration). والذي يسمى بالصيغة البنائية أو الهيكلية Structural Formula . وكل هذا لوجود ذرة كربون غير متماثلة (وهي رقم 2) مرتبطة مع أربع مجموعات مختلفة بروابط فردية . وكون الجزيء ذي البناء D يميني الدوران Dextrose والجزيء ذي البناء L يساري الدوران Levose هو فقط محض صدفة. وهذا ينطبق فقط على المركب ثلاثي الكربون الالدهيدي وهو الجلسرالدهيد (Glyceraldehyde) .

السكريات رباعية الكربون

جميع السكريات رباعية الكربون الالدهيدية والكيتونية ذات صيغة أولية (CH_2O) وصيغة جزيئية ($C_4H_8O_4$) ولكن لكل صيغة بنائية مختلفة (Structural Formula).

1- تمتلك السكريات رباعية الكربون الكيتونية مركزا واحدا غير متماثل . ولهذا يوجد سكر رباعي كيتوني واحد ويعرف باسم اريثريولوز (Erythrulose). ويتواجد هذا السكر في بنائين فراغيين مختلفين وعلاقتهما معا علاقة

الجسم وصورته بالمرآة أي Enantiomers. أحدهما من النوع (D) والآخر من النوع (L) .

2- تمتلك السكريات رباعية الكربون الألدهيدية مركزين غير متماثلين. ولكل منهما بناءان فراغيان مختلفان .ويصبح عدد المتناظرات الفراغية أربعة (زوج من النوع D وزوج آخر من النوع L). والزوج الذي تتجه فيه مجموعتا الهيدروكسيل لمركزي عدم التماثل إلى اليمين أو اليسار (بإتباع نظام فشر) يعرف بالسكر اريثروز Erythrose. وأحدهما من النوع L حيث مجموعات الهيدروكسيل جميعها متجهة إلى اليسار والآخر من النوع D حيث مجموعات الهيدروكسيل جميعها متجهة إلى اليمين. والزوج الذي تتجه فيه مجموعتي الهيدروكسيل لمراكز عدم التماثل إلى اتجاهين مختلفين (إحداهما لليمين والأخرى لليسار) يعرف بسكر الثريوز Threose . وأحدهما من النوع D حيث مجموعة الهيدروكسيل للمركز الأبعد عن مجموعة الكربونيل (المرتبطة لذرة الكربون رقم 3) متجهة إلى اليمين . والآخر من النوع L حيث نفس مجموعة الهيدروكسيل متجهة إلى اليسار. والعلاقة بين أفراد كل زوج علاقة الجسم وصورته بالمرآة . لذا فهما Enantiomers . أما العلاقة بين أفراد الأزواج من نوع D أو نوع L ليست علاقة الجسم وصورته بالمرآة وتعرف ب Diasteriomers .وهما غير متطابقين . ولاحظ أن الرموز D و L توصف البناء الفراغي الإلكتروني أو توزيع المجموعات حول المركز الأبعد عن مجموعة الكربونيل. بينما يوصف بناء المركز الآخر بالنظام RS .

ونؤكد هنا أن (D , L) تبين بناءا إلكترونيا هيكليا وليس تأثير الجزيء على الضوء المستقطب. وهي تصف البناء الإلكتروني للذرة غير المتماثلة الأبعد عن

مجموعة الكربونيل . أما تأثير الجزيء ككل على الضـــوء المســتقطب فيوصـــف بـــــالرموز (l) و (d) أو (+) و (−) كما أسلفنا.

السكريات خماسية الكربون

جميع السكريات خماسية الكربون الالدهيدية والكيتونية ذات صيغة أولية (CH_2O) وصيغة جزيئية $(C_5H_{10}O_5)$. ولكن لكل منها صيغة بناء فراغية مختلفة (Structural Formula).

1- يتواجد في السكريات خماسية الكربون الكيتونية مركزان غير متنــاظرين. لذلك فان عدد المتناظرات أربعة (2^2) لسكرين هما الزيليوز Xylulose والريبيولوز Ribulose . ويتواجد كل منهما في أحد نوعين مـــن البنـــاء الفراغي D و L . والمقطع ul يتواجد فـــي اســم معظـــم الســـكريات الكيتونية والذي يعني سكر كيتوني .

2- تمتلك السكريات الخماسية الألدهيدية ثلاث مراكز غير متناظرة .ولهذا يوجد ثمان من المتناظرات الفراغيـــة (2^3) وهـــي ســـكر الرايبـــوز Ribose والارابينوز Arabinose والزايلـــوز Xylose والليكســـوز Lyxose . ويتواجد كل منها في أحد نوعين من البناء الفراغي D and L . وأهمهـــا سكر الرايبوز نوع D ومشتقة الرايبوز اللاأكسجيني .

السكريات سداسية الكربون

جميع السكريات سداسية الكربون ذات صيغة بناء أولية (CH_2O) وذات صيغة جزيئية $(C_6H_{12}O_6)$.ولكن لكل منها صيغة بناء هيكلي خاص به.

1- تمتلك السكريات سداسية الكربون الكيتونية ثلاثة مراكز غير متنـــاظرة. ولهذا فإن عدد المتناظرات هو ثمان (2^3) وهي سكر البسكوز Psicose

والفركتوز Fructose والسوربوز Sorbose والتاجاتوز Tagatose . ويتواجد كل منها في أحد نوعين من البناء الفراغي D and L . وسكر الفركتوز من نوع D هو الأكثر شيوعا.

2- تمتلك السكريات السداسية الألدهيدية أربعة مراكز غير متناظرة . ولهذا فإن عدد المتناظرات هو 16 (2^4) وهي الألوز Allose والألتروز Altrose والجلوكوز Glucose والمانوز Mannose والجولوز Gulose والأدوز Idose والجلكتوز Galactose والتالوز Talose . ويتواجد كل منها في أحد نوعين من البناء الفراغي D و L .

وأكثر السكريات تواجدا في الطبيعة هي تلك ذات البناء نوع D حول أبعد المراكز عن مجموعة الكربونيل مثل سكر الجلوكوز والجلكتوز والمانوز . ويتطلب تحويل النوع D إلى النوع L لنفس السكر على الورق تغيير البناء الإلكتروني لجميع المراكز وليس فقط الأبعد عن مجموعة الكربونيل .

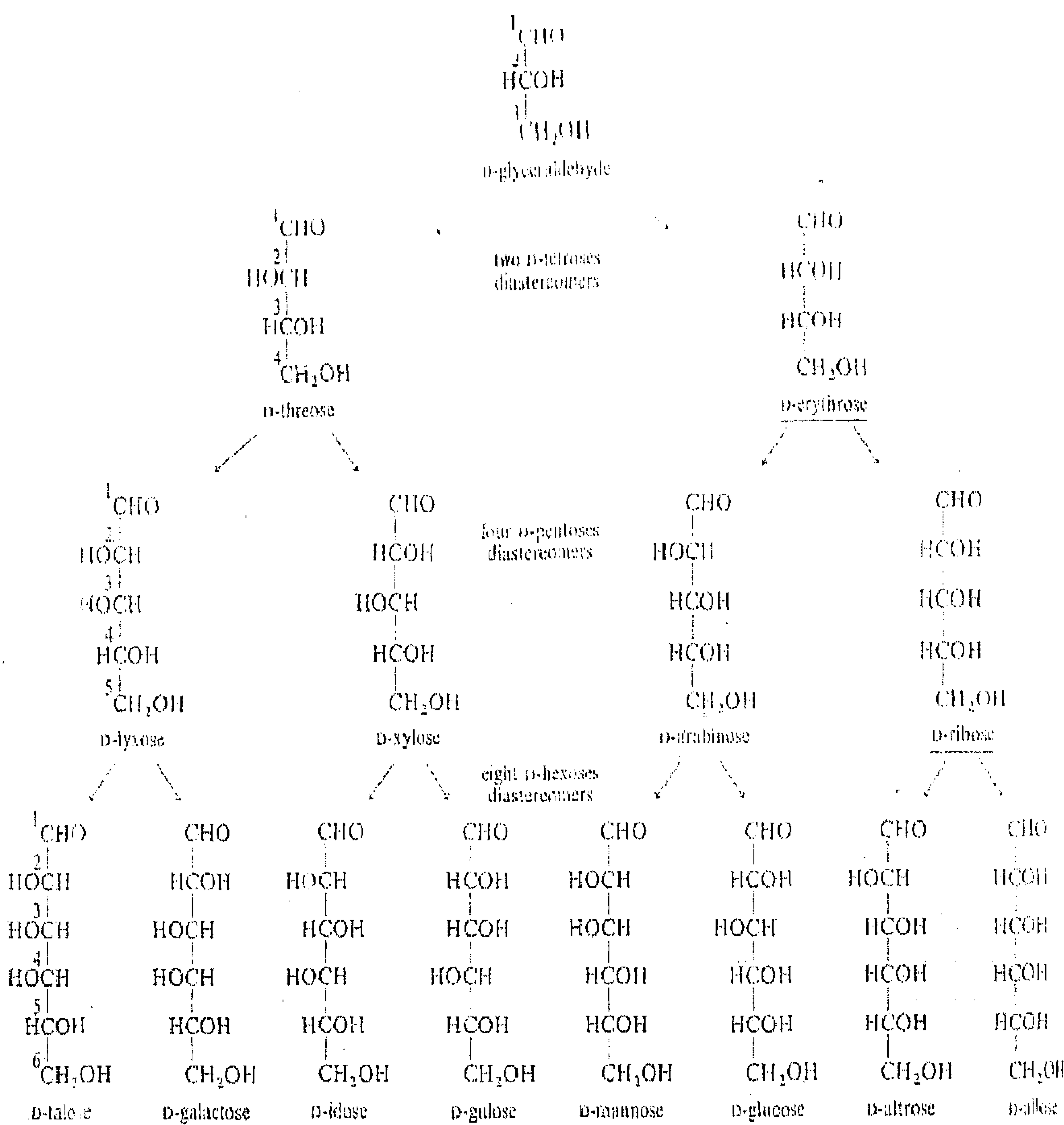
نموذج فشر

تستخدم طريقة فشر عند تعدد مراكز عدم التماثل Chiral Centers في الجزيء للتميز بينهما على الورق على النحو التالي :

1- تكتب اكثر المجموعات تأكسداً (مجموعة الكربونيل) إلي الأعلى.

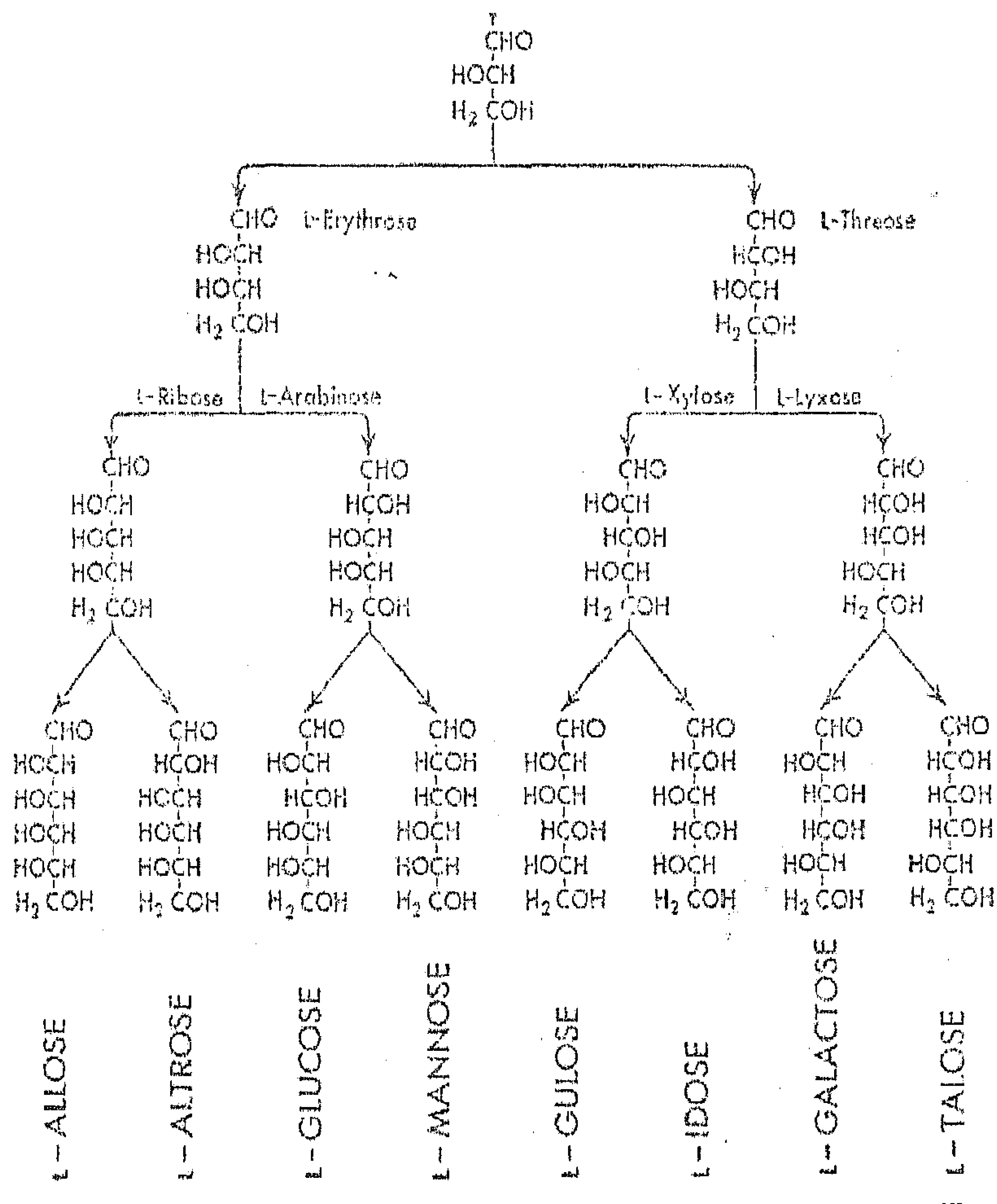
2- ثم تكتب باقي ذرات الكربون إلى الأسفل بسلسلة مستقيمة.

3- ثم توضع باقي المجموعات من هيدروكسيل وهيدروجين على مراكز عدم التماثل إلى يسار ويمين السلسلة المستقيمة .



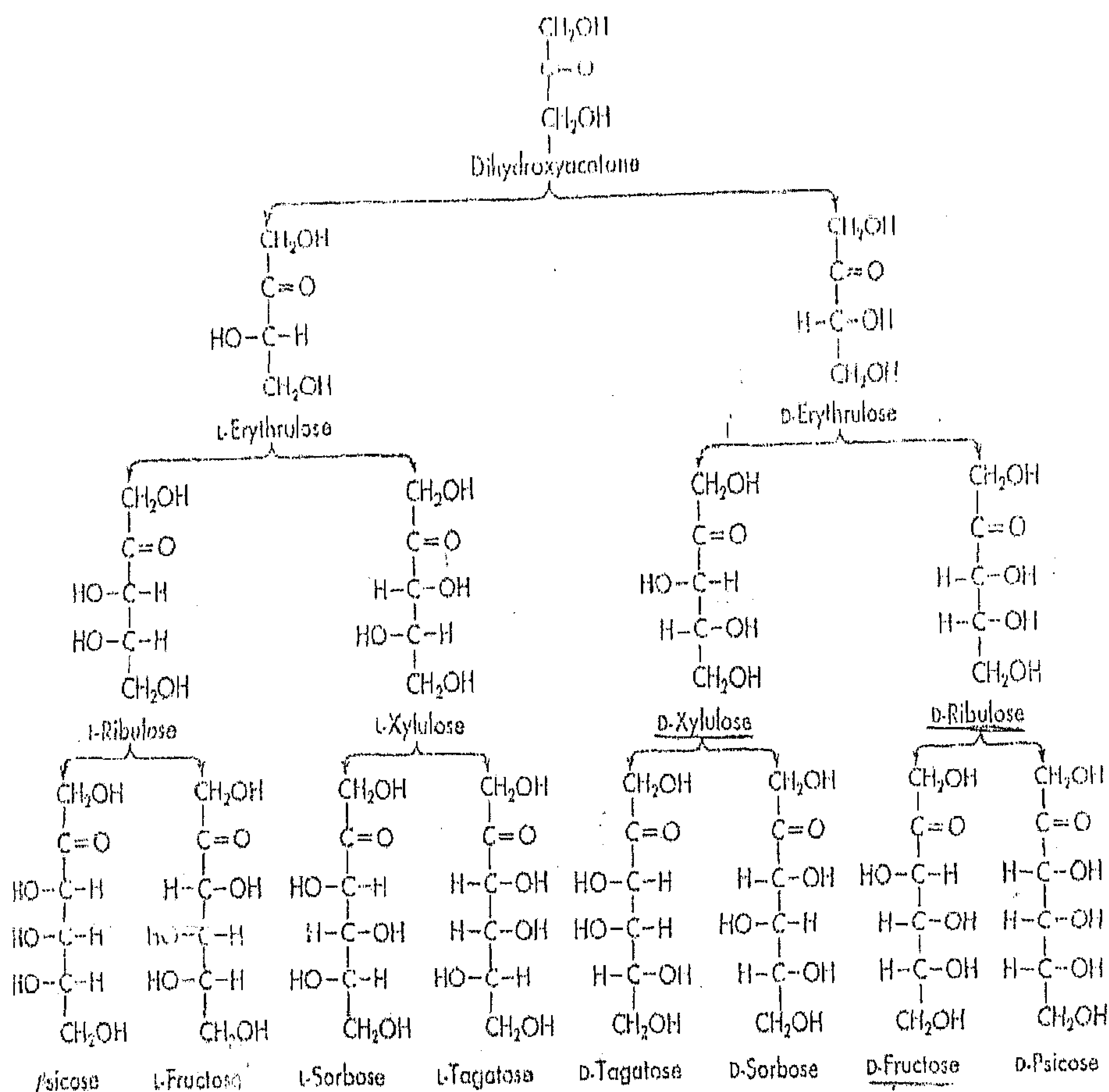
رسم (٣,٣) مجموعة السكريات الألديهيدية Aldoses نوع D:

مبين في الرسم النوع D للسكريات والعلاقة بين أفـراد كـل مجموعـة Diatereomer ١- ثلاثيـة الكربـون Aldotrioses وهو الجلسرالدهيد D-Glyceraldehyde . وتحتفظ باقي السكريات نوع D فـي ذرتهـا قبـل الأخيرة على البناء الفراغي لذرة الكربون رقم ٢ في هذا الجزيء ٢- رباعية الكربـون Aldotetroses وهمـا الثريوز D-Threose والأريثروز D- Erythrose . ٣- خماسية الكربون Aldopentoses وهم الليكسوز D- Lyxose والزايلوز D- Xylose والأرابينوز D- Arabinose والرايبوز D- Ribose . ٤- سداسية الكربـون Aldohexoses وهـم الألـوز D-Allose والألتـروز D-Altrose والجلوكـوز D-Glucose والمـانوز D- Mannose والجولوز D-Gulose والأدوز D-Idose والجلكتوز D-Galactose والتـالوز D-Talose. والخـط تحت اسم بعض السكريات يشير إلى كثرة تواجدها في الطبيعة . وأي زوج من الدياستيريومرات Diastereomers يختلفان في مركز واحد فقط يعرفان بالابيمرات Epimers .



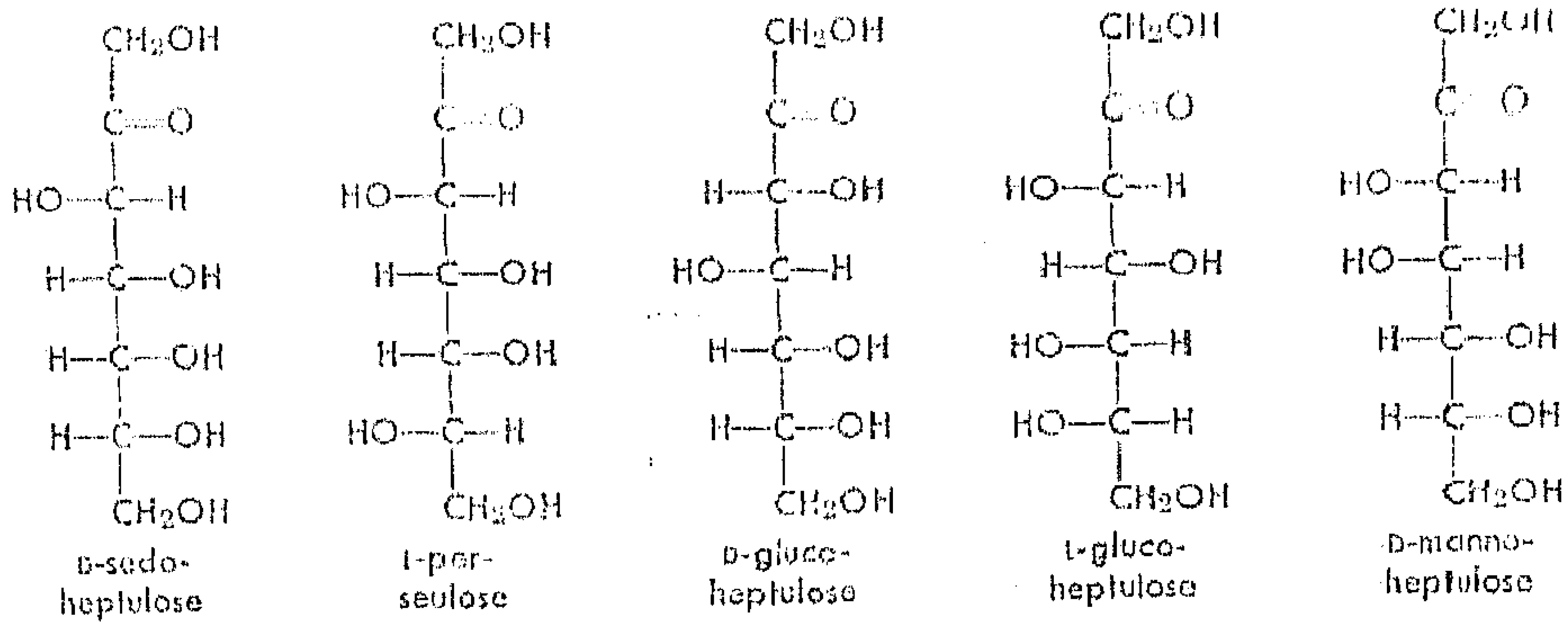
رسم (٣,٤) مجموعة السكريات الألديهيدية Aldoses نوع L:

مبين في الرسم النوع L للسكريات. والعلاقة بين أفراد كل مجموعة Diastereomers ١- ثلاثيـة الكربـون Aldotrioses وهو الجلسرالدهيد L -Glyceraldehyde . وتحتفظ باقي السكريات نوع L فـي ذرتهـا قبـل الأخيرة على البناء الفراغي لذرة الكربون رقم ٢ في هذا الجزيء ٢- رباعيـة الكربـونAldotetroses وهمـا الثريوز L-Threose والأريثروز L- Erythrose ٣- خماسية الكربونAldopentoses وهم الليكسوز L- Lyxose والزايلوز L- Xylose والأرابينوز L- Arabinose والرايبوز L- Ribose . ٤- سداسية الكربـون Aldohexoses وهم الألوز L-Allose والألتروز L-Altrose والجلوكوز L-Glucose والمانوز L-Mannose والجولـوز L-Gulose والأدوز L-Idose والجلكتـوز L-Galactose والتـالوز L-Talose . و أي زوج مـن الدياستيريومرات Diastereomers يختلفان في مركز واحد فقط يعرفان بالابيمرات Epimers .



رسم (٣,٥) مجموعة السكريات الكيتونية **Ketoses** :مبين في الرسم النوع D

والنوع L للسكريات الكيتونية ١- ثلاثية الكربون Ketotriose وهو ثنائي هيدروكسيل الاسيتون Dihydroxy Acetone ٢- رباعية الكربون Ketotetroses وهو الأريثريولوز Erythrulose ٣- خماسية الكربون Ketopentose وهم الزيليولوز Xylulose والريبيولوز Ribulose ٤-- سداسية الكربون ketohexoses وهم البسكوز Psicose والفركتوز Fructose والسوربوز Sorbose والتاجاتوز Tagatose . و يتواجد كل منها في أحد نوعين من البناء الفراغي D و L . والتي تحتها خط مثل سكر الفركتوز من نوع D هي الأكثر شيوعا.



رسم (٣,٦) سكريات سباعية الكربون كيتونية Ketoheptuloses متواجدة في الطبيعة

١- D-Sedoheptulose . ٢- L-Perseulose . ٣- D-Glucoheptulose. ٤ LGlucoheptulose.

٥- D-Mannoheptulose وسميت بأسماء السكريات السداسية ذات البناء الإلكتروني المتماثل معها لآخر خمس ذرات كربون . وأشهرها سيدوهبتيولوز D-Sedoheptulose الوسيط في دورة كالفن .

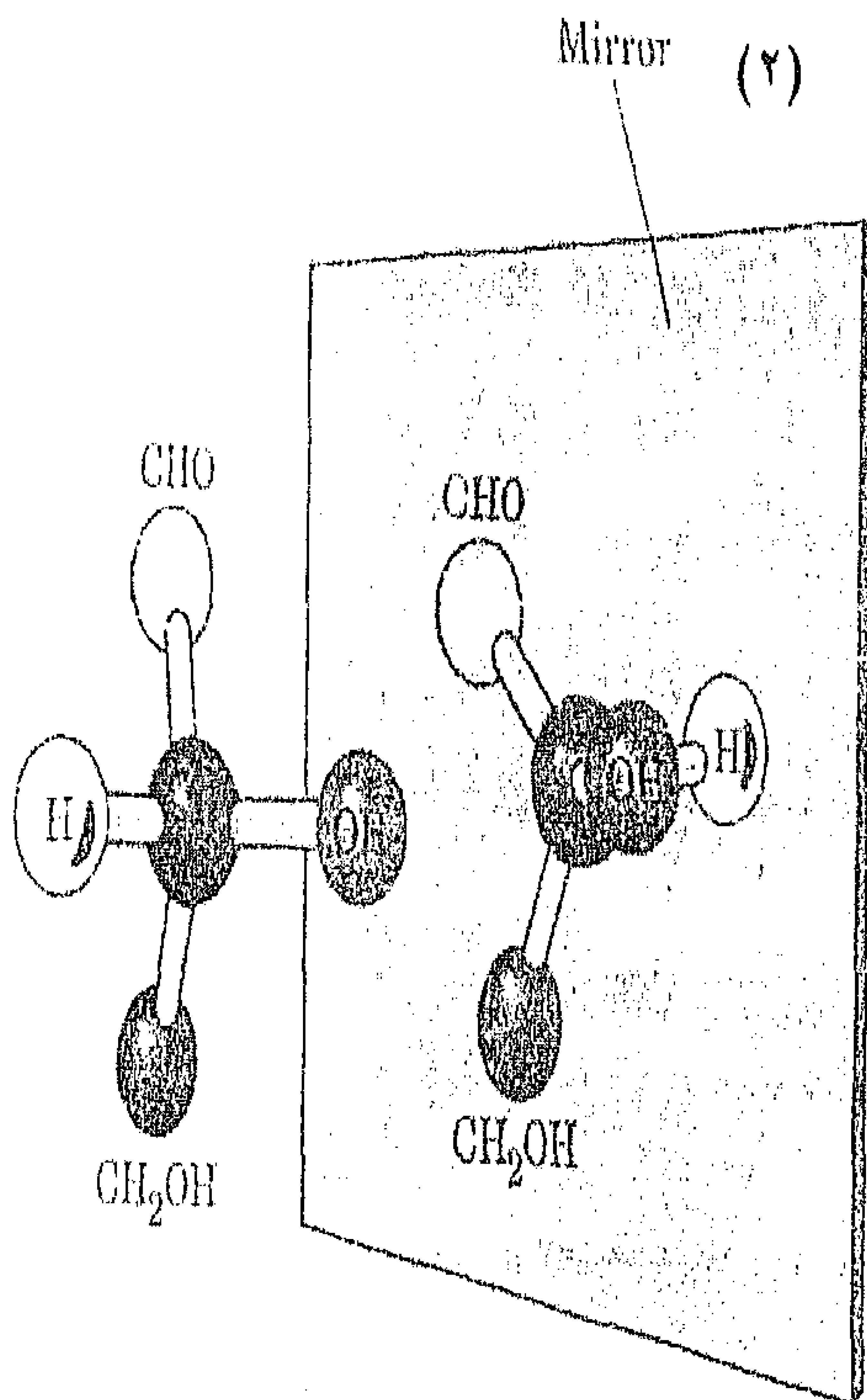
التناظر في السكريات

كما بينت الأمثلة السابقة ,فان كل مجموعة متماثلة الصيغة الجزيئية تحوي عدداً من الجزيئات المتباينة في الصيغة البنائية Structural Formula (باستثناء السكر ثلاثي الكربون الكيتوني Ketotriose). وتعرف العلاقة بين السكريات الكيتونية والألدهيدية ذات نفس العدد من ذرات الكربون بالمتناظرات البنائية Structural Isomers. وتعرف العلاقة بين جزيئات لنفس النوع الكيتوني أو الألدهيدي بالمتناظرات الفراغية Stereoisomers (الضوئية Optical isomers). فمثلا العلاقة بين الجلوكوز والفركتوز هي متناظرات بناء Structural Isomers حيث الاختلاف بينهما فقط في موقع مجموعة الكربونيل . والإنزيم المحول لأحدهما للآخر يعرف بإنزيم الايزوميريز Isomerase .

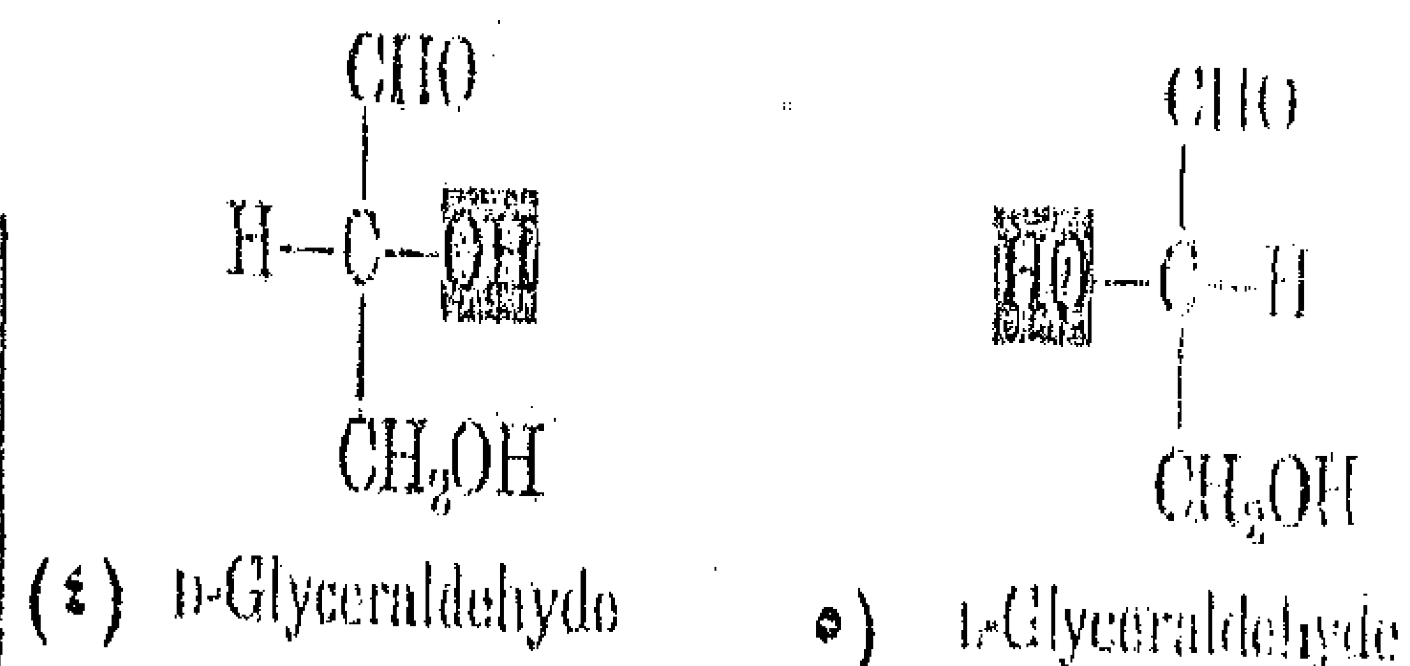
والبناء الإلكتروني لأي سكر من النوع (D) هو الصورة في المرآة لكامل الجزئ من النوع (L) ويحمل نفس الاسم وليس فقط البناء الإلكتروني حول المركز الأبعد عن مجموعة الكربونيل. فمثلاً (D-Glucose) هو الصورة في المرآة للجزئي (L-Glucose) .

والمتناظرات ذات العلاقة غير علاقة الجسم وصورته في المرآة تدعي (Diasteriomers). والمتناظرات التي تختلف في بنائها الإلكتروني فقط عند مركز ضوئي واحد من عدة مراكز أخرى متماثلة البناء الإلكتروني تدعي ابيمرات (Epimers). كالعلاقة بين الجلوكوز والمانوز حيث الاختلاف بينهما هو في اتجاه مجموعة الهيدروكسيل حول ذرة الكربون رقم 2 فقط . ولهذا يوصف المانوز بأنه -2 ابيمر للجلوكوز 2- Epimer . وأيضا الجلكتوز ما هو إلا -4 -ابيمر لجزيء الجلوكوز (4-Epimer) .واستخدام الجلوكوز كمرجع لشيوعه . والإنزيم الذي يحول أحدهما للآخر يعرف بإبيمريز Epimerase .

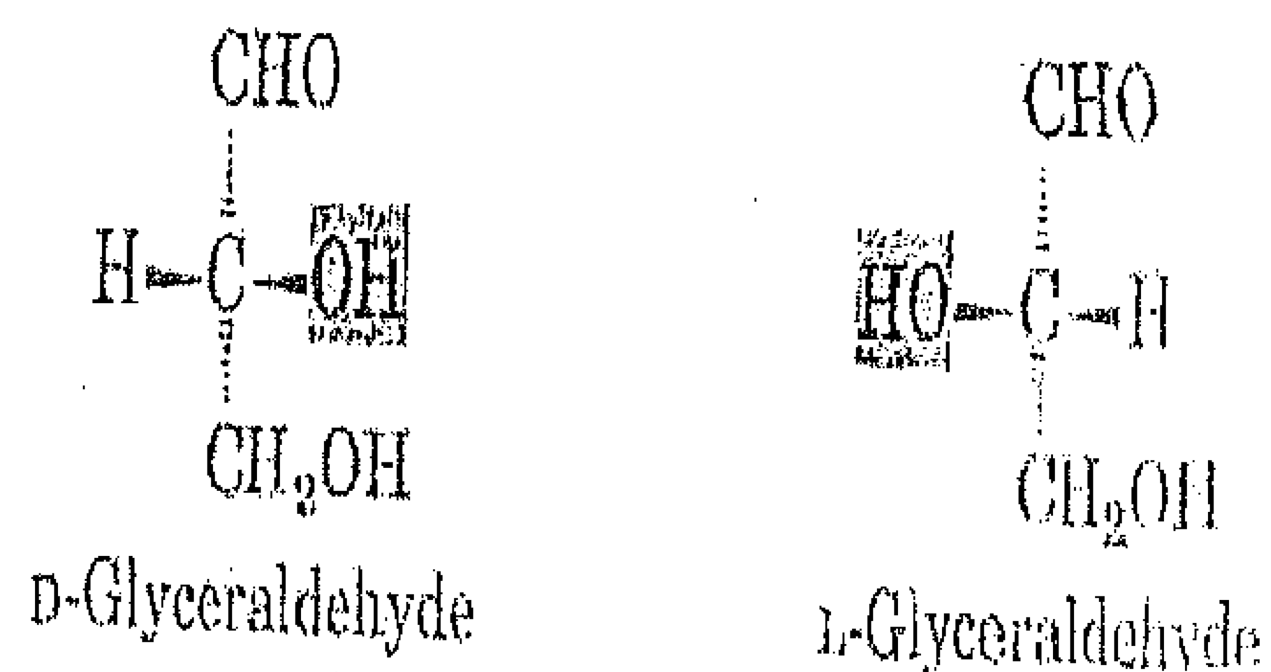
وتسبب بعض هذه المتناظرات انحناء لمسار الضوء المستقطب إلى اليسار (يسار = Levo = Left). ويرمز لها بالرمز (l) أو (−) أي ذات تأثير يساري الدوران أو الاستدارة Levorotatory. وتعرف بالسكريات اليسارية Levoses . وبعضها تسبب انحناء لمسار الضوء المستقطب إلى اليمين أي يمينية الدوران أو الاستدارة Dextrorotatory (يمين = Dextro = Right). ويرمز لها بالرمز (d) أو (+). وتعرف بالسكريات اليمينية Dextroses . وهذه الخاصية تمثل تأثير مجمل مراكز عدم التماثل في الجزيء على مسار الضوء المستقطب .



(١) Ball-and-stick models



(٣) Fischer projection formulas



(٦) Perspective formulas

رسم (٣,٧) التناظر لجزيء الجلسرألدهيد Glyceraldehyde .

الجزيء مبين بنموذج (١) العصا والكرة Ball and Stick Models وصورته بالمرآة (٢) و أيضا بطريقة فشر(٣). ووجود مجموعة الهيدروكسيل (المضللة) إلى اليمين من مركز عدم التماثل يمثل البناء الإلكتروني نوع D لجزيء الجلسرألدهيد D- Glyceraldehyde (٤) . ووجود مجموعة الهيدروكسيل إلى اليسار من مركز عدم التماثل يمثل البناء الإلكتروني نوع L لجزيء الجلسرألدهيد L- Glyceraldehyde (٥) .ومبين بطريقة تجسد البناء ثلاثي الأبعاد Perspective or Architectureعلى الورق(٦). والمجموعات المرتبطة مع مركز عدم التماثل بخط متقطع يعني أنها بعيدة عن القارئ. والمجموعات المرتبطة مع مركز عدم التماثل بخط داكن يعني أنها باتجاه القارئ . (Lehninger, Nelson and Cox)

السكريـــات والشكل الحلقـــــي:

لقد تم فصل نوعين من سكر الجلوكوز نوع (D) من محلول مائي حديث التحضير . أحدهما ذو نشاط ضـــــوئي خاص قيمتـــــــه($+18.7^{0}$) .وسمي بيتا-D-جلوكوز(β-D- Glucose) .والثاني ذو نشـــاط ضـــوئي خـــاص قيمتـــه ($+112.2^{0}$) . وسمي ألفا-D- جلوكـــوز(α D-Glucose).وتـــم ملاحظـــة أن المحلول حديث التحضير لأي منهما ذو نشاط ضوئي متغير مع الوقت إلى أن يصل إلى قيمة ثابتة قدرها ($+ 52.7^{0}$) . وسمي هذا التحول (Mutarotation). ولقد تم ملاحظة هذه الظاهرة مع كل السكريات الخماسية والسداسية وحتـــى مـــع ثنائيـــة التسكر. وفسرت هذه الظاهرة بإمكانية السكريات الخماسية والسداسية على تكوين بناء حلقي خماسي أو سداسي .ويتم هذا بتكوين رابطة داخلية في الجزيء بين ذرة الكربون لمجموعة الكربونيل(Anomeric Carbon) ومجموعة الهيدروكســيل لذرة الكربون قبل الأخيرة (غالبا) في جزيء السكر. ولهـــذا فـــان الســـكريات الخماسية والسداسية في محلول مائي لا تتواجد بصورة البناء المستقيم . بل تتواجد بصورة بناء حلقي نتيجة ألالارتباط الداخلي التلقائي .فتتواجد السكريات الخماسية الألدهيدية والسداسية الكيتونية في بنـــاء حلـــقي خماسي .وفي السكريات الخماسية الألدهيدية , تتكون الرابطة الداخلية بيـــن ذرتي الكربون رقم واحد ومجموعـــة الهيدروكسيل على ذرة كربون رقم 4 .وفـــي السكريات السداسية الكيتونية ,تتكون الرابطة بين ذرتي الكربون رقم 2 ورقم 5.

وتتواجد السكريات الألدهيدية السداسية في بناء حلقي سداسي لارتباط ذرة الكربون رقم واحد مع رقم 5 . والذرات المانحة لمجموعة الهيدروكســيل يعـــزى إليها وصف بناء الجزيء الهيكلي بالنوع (D) أو (L) .

ويتم تكوين الحلقة بإضافة مجموعة هيدروكســيل الـــذرة المانحـــة إلـــى مجموعة الكربونيل بحيث تصبح ذرة الأكسجين لمجموعة الكربونيـــل مجموعـــة

هيدروكسيل. وتجسر ذرة الأكسجين المتبقية من مجموعة الهيدروكسيل المضافة ذرتي الكربون رقم 1 و 5 في السكريات السداسية الألدهيدية و ذرتي الكربون 1 و 4 في السكريات الخماسية الألدهيدية ، وذرتي الكربون 2 و 5 في السكريات السداسية الكيتونية. وتسمي الرابطة الداخلية هذه للمركبات الألدهيدية برابطة شبه الاستيال الحلقي (Cyclic Hemiacetal) وللمركبات الكيتونية برابطة شبه الكيتال الحلقي (Cyclic Hemiketal).

نظائر السكريات الحلقية

في البناء الحلقي , أصبحت ذرة الكربون الأنومرية Anomeric Carbon والتي هي أصلا مجموعة الكربونيل أي رقم (1) في السكريات الألدهيدية ورقم (2) في السكريات الكيتونية مرتبطة بروابط فردية مع أربع مجموعات مختلفة .ولهذا يمكن توزيع هذه المجموعات حول ذرة الكربون المركزية في الفراغ بطريقتين مختلفتين . أحدهما يعرف بالبناء ألفا (α) . والآخر بالبناء بيتا (β) . ويدعيان بالمتناظرات الأنومرية (Anomers) . فذرة الكربون الأنومرية مركز نشط ضوئياً (غير متماثل Chiral Center = Asymmetric) . وتتواجد في بنائين إلكترونيين متباينين .

ونظراً لوجود مركز غير متماثل جديد في السكريات الحلقية , فإن عدد المتناظرات سيتضاعف ليصبح (32) نظيرا ضوئيا للسكريات السداسية الألدهيدية و (16) نظيرا ضوئيا للسكريات السداسية الكيتونية والسكريات الخماسية الألدهيدية.

والحلقة السداسية تشبه حلقة البيران Pyrane .والحلقة الخماسية تشبه حلقة الفيوران Furane . ولهذا سميت السكريات ذات الحلقة السداسية بالسكريات البيرانية Pyranose. وسميت السكريات ذات الحلقة الخماسية بالسكريات الفيورانية Furanose . ولهذا تنتهي معظم الأسماء لجزيئات السكريات بالمقطع بيرانوز Pyranose أو فيورانوز Furanose . ويصبح الاسم الكامل للسكريات السداسية الألدهيدية الحلقية هو السكريات السداسية البيرانية الألدهيدية Aldohexopyranose .ويصبح الاسم الكامل للسكريات السداسية الكيتونية الحلقية هو السكريات السداسية الفيورانية الكيتونية Ketohexofuranose وللسكريات الخماسية الألدهيدية الحلقية هو السكريات الفيورانية الألدهيدية Aldopentofuranose . فمثلاً الاسم الكامل لجزيء الجلوكوز ذو الشكل السداسي هو جلوكوبيرانوز(Glucopyranose) ولجزيء الفركتوز هو فركتوفيورانوز (Fructofuranose) . وكل منهم يمكن أن يكون من النوع ألفا أو بيتا ومن النوع D أو L.

نظام هوارث

يتم اتباع نظام هوارث (Haworth) لكتابة جزيء السكر في شكله الحلقي ثلاثي الأبعاد على الورقة ثنائية الأبعاد . والذي يمكن تلخيصه بالآتي :

1- ترسم الحلقة السداسية وتوضع ذرة الأكسجين في الزاوية العليا لليمين . وترسم الحلقة الخماسية وتوضع ذرة الأكسجين في الزاوية العليا . وتمثل كل زاوية أخرى أحد ذرات الكربون في جزئ السكر . لاحظ عدم تواجد ذرات الكربون رقم 6 في السكريات السداسية الألدهيدية ورقم 5 في السكريات الألدهيدية الخماسية و رقم 1 و 6 في السكريات السداسية الكيتونية ضمن البناء الحلقي .

وفي الحلقة السداسية تمثل ذرة الكربون رقم (1) الزاوية أقصى اليمين .ويليها باتجاه اليسار والأسفل ذرة كربون رقم (2) و رقم (3) و رقم (4) و رقم (5). وتمثل ذرة الكربون رقم (4) الزاوية أقصى اليسار . وذرة الكربون رقم (5) للأعلى باتجاه اليمين متصلة مع ذرة الأكسجين . وتوجه ذرة الكربون رقم 6 خارج الحلقة .

وفي الحلقة الخماسية للسكريات السداسية الكيتونية تمثل ذرة كربون رقم (2) زاويتها الواقعة أقصى اليمين والمرتبطة مع كل من ذرة الكربون رقم (1) خارج الحلقة ومع ذرة الأكسجين ويليها للأسفل باتجاه اليسار ذرة الكربون رقم (3) ورقم (4) ورقم (5) . وتمثل ذرة الكربون رقم (5) الزاوية أقصى اليسار والمتصلة مع كل من ذرة الأكسجين و ذرة الكربون رقم 6 المتجهة خارج الحلقة .

وفي الحلقة الخماسية للسكريات الألدهيدية تمثل ذرة كربون رقم (1) زاويتها الواقعة أقصى اليمين ويليها للأسفل باتجاه اليسار ذرة الكربون رقم (2) ثم رقم (3) و رقم (4) .وتمثل ذرة الكربون رقم (4) الزاوية أقصى اليسار والمتصلة مع كل من ذرة الأكسجين و ذرة الكربون رقم 5 المتجهة خارج الحلقة .

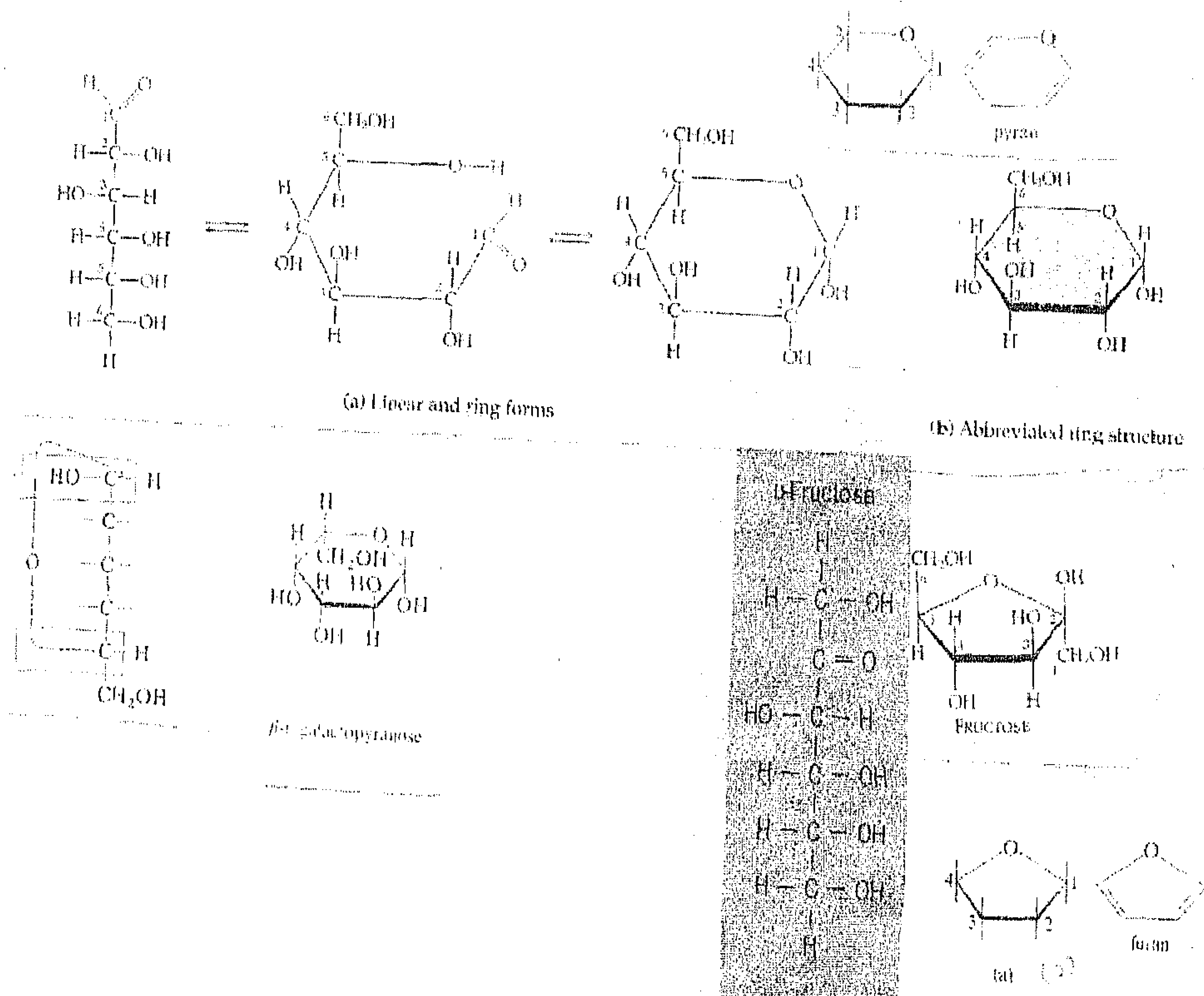
وعلى القارئ أن يتخيل أن الحلقة في وضع أفقي وليس عمودياً كما هو الحال على الورق وان الجزء البارز نحوه هو الجزء السفلي من الحلقة وأن الجزء العلوي بعيداً عنه داخل الورقة.

2- ثم يتم توزيع مجموعات الهيدروكسيل على النحو التالي:

أ- توضع مجموعة الهيدروكسيل التي على يمين السلسلة في البناء المستقيم لنموذج فشر متجهة إلى اسفل الحلقة وتلك التي على اليسار متجهة إلى أعلى الحلقة.

ب- توضع ذرة الكربون الأخيرة (رقم 6) في السكريات السداسية الألدهيدية والكيتونية أو 5 في السكريات الخماسية الألدهيدية في جميع السكريات ذات البناء الإلكتروني من نوع (D) متجهة إلى اعلي الحلقة . بينما توضع في السكريات ذات البناء الإلكتروني من نوع (L) متجهة إلى الأسفل (داخل الحلقة).

ج- توضع مجموعة الهيدروكسيل لذرة الكربون الأنومرية في السكريات ذات البناء الإلكتروني ألفا متجهة إلى الأسفل في كل السكريات من نوع (D) والى الأعلى في كل السكريات من نوع (L). والعكس صحيح للبناء بيتا .

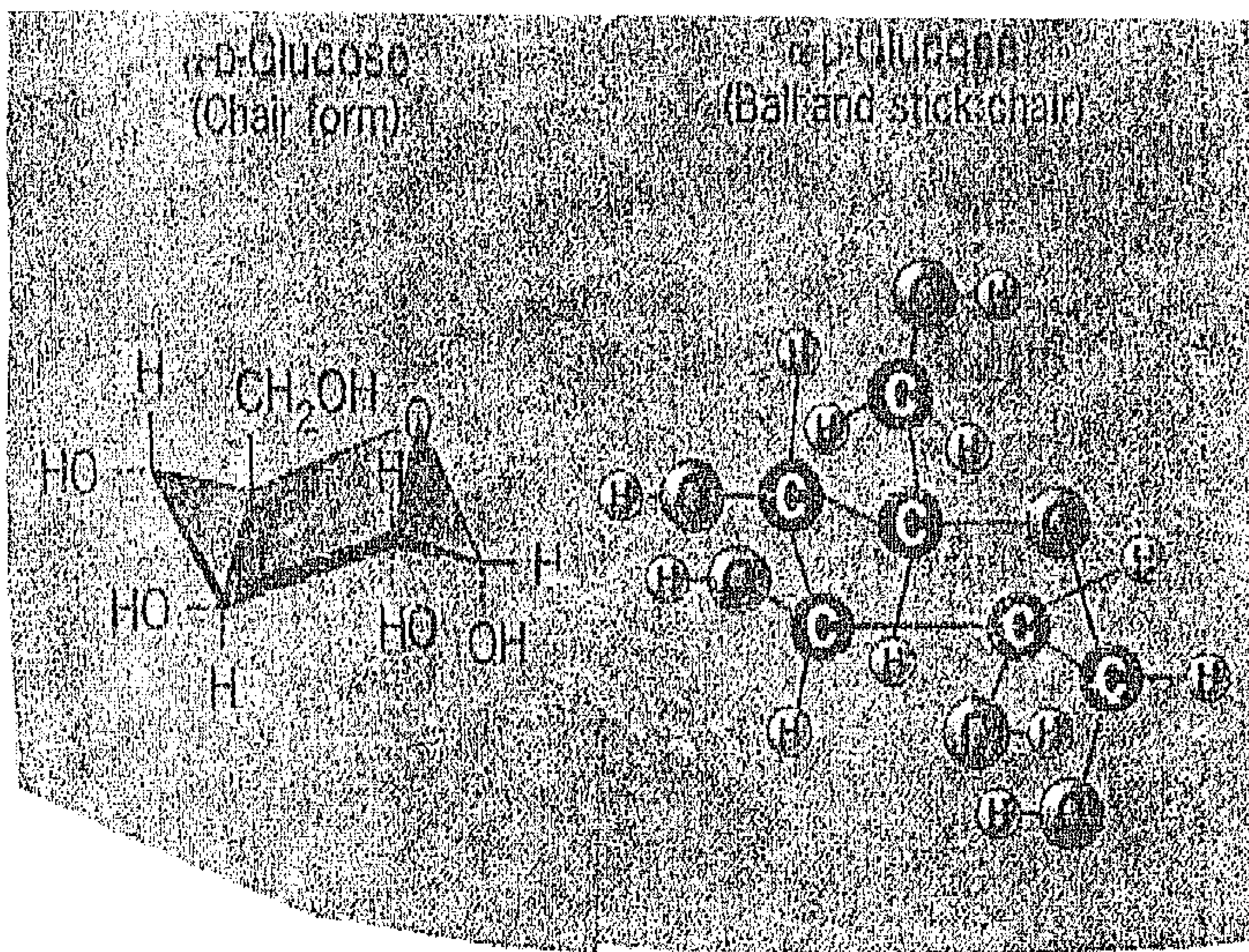


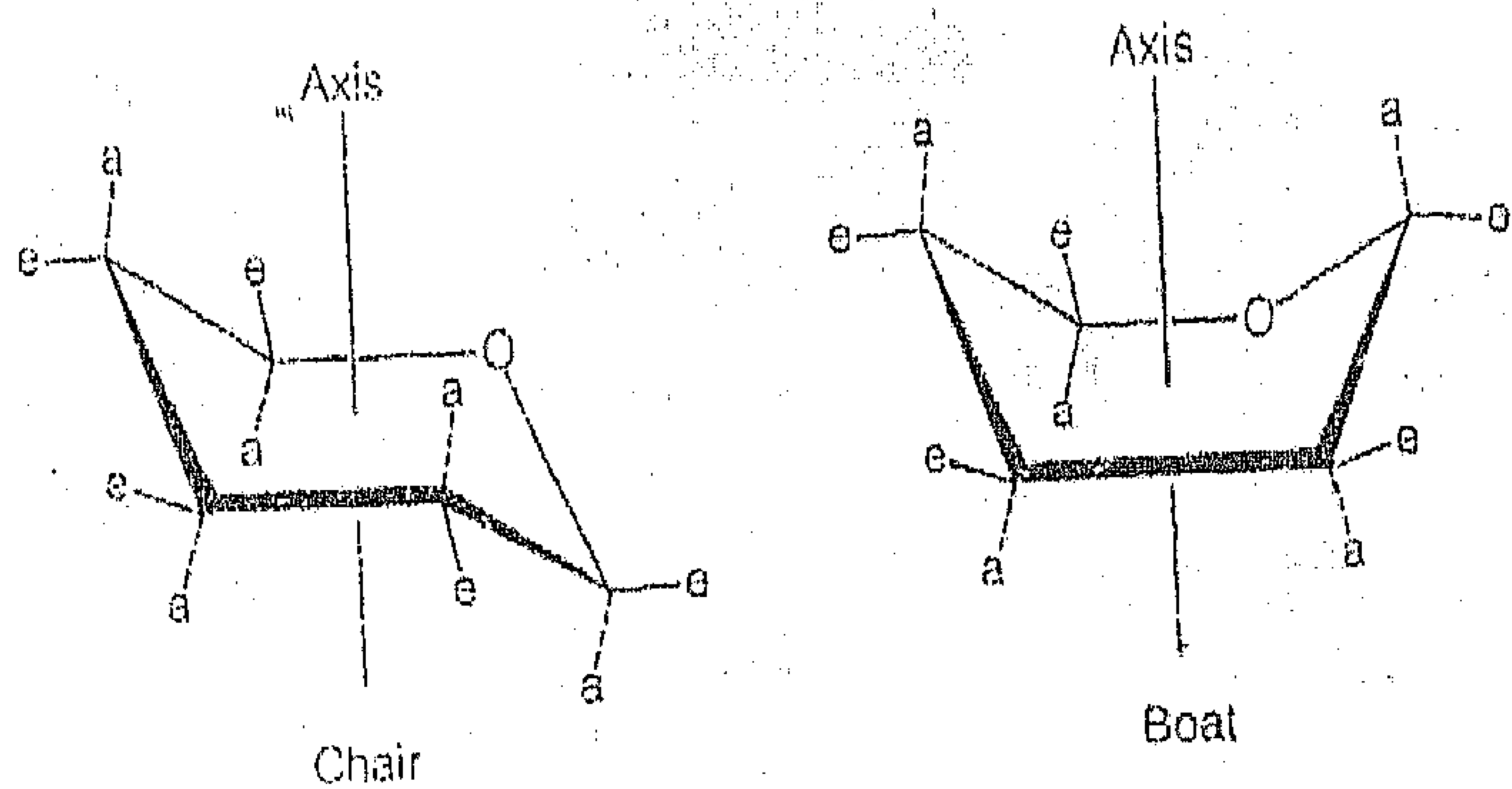
رسم (٣,٨) نموذج هوارث Haworth لتمثيل بناء السكريات الحلقي على الورق :

يتواجد البناء المستقيم للسكريات مثل الجلوكوز والبناء الحلقي في حالة من الاتزان الكيميائي . ويتكون البناء الحلقي الأكثر ثباتا في المحلول المائي نتيجة إضافة مجموعة الهيدروكسيل المرتبطة مع ذرة الكربون رقم (٥) إلى الرابطة الزوجية في مجموعة الكربونيل . والنتيجة ارتباط ذرة الكربون الأنومرية رقم (١) Amomeric carbon مع ذرة الكربون رقم (٥) في نفس الجزيء خلال ذرة أكسجين . وبهذا تكتسب ذرة الكربون رقم (١) مجموعة هيدروكسيل وتصبح مركز غير متماثل (ذو أربع مجموعات مختلفة مرتبطة بروابط فردية). والرابطة المتكونة تدعى شبه الاسيتال الحلقي Cyclic Hemiacetal . ومبين (أ) حلقة البيران (ب) حلقة الفيوران ج- بناء الجلوكوز نوع D المستقيم د- بناء يبين الذرات التي سترتبط معا لجزيء الجلوكوز والمجسرة بخط متقطع يتوسطه ذرة أكسجين هـ بناء الجلوكوبيرانوز -ألفا الحلقي Alph-D-Glucopyranose و- البناء الحلقي لسكر الجلكتوز نوع L. ويدعى جلكتوبيرانوز - بيتا الحلقي Beta-L-Galactopyranose ي- بناء سكر الفركتوز المستقيم نوع D والحلقي . وهو ذو الحلقة الخماسية نوع بيتا لارتباط ذرة الكربون رقم (٢) مع ذرة الكربون رقم (٥) في نفس الجزيء ولاتجاه مجموعة الهيدروكسيل لذرة الكربون رقم (٢) أعلى الحلقة .ويدعى فركتوفيورانوز- بيتا الحلقي Beta-D-Fructofuranose. ويبين البناء الحلقي Ring Structure (نموذج هوارث Haworth Projection) توزيع مجموعات الهيدروكسيل أعلى وأسفل الحلقة البارزة من أسفلها نحو القارئ (المشاهد). ومجموعات الهيدروكسيل التي تتواجد إلى اليسار في البناء المستقيم (نموذج فشر) تكتب أعلى الحلقة. وتلك المتواجدة إلى اليمين تكتب متجهة إلى أسفل الحلقة ومجموعة الهيدروكسيل المرتبطة بذرة الكربون رقم (١) قد تتواجد متجهة إلى أعلى الحلقة مكونة السكر نوع بيتا أو إلى أسفل الحلقة مكونة نظيره نوع ألفا .(Bohinski 1987 and Campbell 1999)

تشكل السكريات في المحلول المائي:

طريقة هوارث لتمثيل البناء الإلكتروني لجزيئات السكر لا تعطي فكرة عن شكل الجزيء (Conformation) ولا تمثل الشكل السائد للجزيء في المحلول المائي. مثلاً جزيء الجلوكوز كما هي الحال لكل السكريات السداسية الحلقية له شكلان سائدان في الوسط المائي. الشكل الأول شكل الكرسيChair Form والثاني شكل القاربBoat Form . وهما شكلان يتغير كل منهما للآخر بسرعة كبيرة .ولهذا ليسا بأهمية بيولوجية وظيفية. والإنزيمات لا تميز بين هذه الأشكال. بينما تميز الإنزيمات متناظرات البناء والمتناظرات الفراغية وهي ذات أدوار بيولوجية محددة. فمثلا إنزيم مؤكسد الجلوكوز فقط يؤكسد جزيء الجلوكوز من النوع D –بيتا وليس النوع ألفا – D . والسكريات نوع D هي الأكثر تواجدا في النظام البيولوجي. والسكريات نوع ألفا هي الأكثر شيوعا في المواد ذات الدور التخزيني للطاقة . بينما يكثر النوع بيتا تواجدا في المواد الكربوهيدراتية ذات الدور البنائي .





رسم (٣,٩) تشكل الجلوكوز الحلقي .

يأخـذ الجلوكـوز شكـل القـارب Boat shape وشكل الكرسي Chair shape وشكـل المغلـف (غير مبين هنا) Envelope shape في الوسط المائي . ومبين نموذج العصا والكرة لجزيء الجلوكـوز الحلقـي . والخط العمودي يبين محور الحلقة الأفقية . والخط الداكن يبين جانب الحلقة باتجاه المشاهد .والرموز a (axial) و(e (equatorial تعني اتجاه توزيع المجموعات (الروابط) المحوري والاستوائي .

سبب التناظر في السكريات :

يعزى وجود المتناظرات الفراغية (الضوئية) إلى البناء الهرمــي لــذرة الكربون ولوجود ذرات كربون مرتبطة بروابط فردية إلى أربع مجموعات كيميائية مختلفة . وبالتالي إلى كيفية توزيع هذه المجموعات حولها في الفراغ . وتمثل ذرة الكربــون هــذه المركــز لشــكل مخروطــي ذي الأوجــه الأربــع (ربــاعي الأوجهTetrahedral) مثلثة الشكل. وتمثل المجموعات الأربع الزوايا الأربع لهــذا البناء . فتمثل هذه المجموعات المختلفة الزوايــا لشــكل هرمــي مثلــث الأوجــه (Triangular Pyramid) . بمعنى آخر زوج الإلكترونات للروابط الفردية الأربع متجهة من ذرة الكربون المركزية في اتجاه زوايا المخروط الأربع ومتباعدة بزوايا تقدر بحوالي 109.5° وليس 90° . فهي ليست متواجدة في نفس المستوى. ويمكن توزيع المجموعات الأربع المختلفة في الفراغ حول ذرة الكربون المركزيــة هــذه بطريقتين مختلفتين .وذلك لعدم تواجد المجموعات حول ذرة الكربون (المركز غير المتناظر) في نفس المستوى . بل هي موزعة في أربعة اتجاهات وفي مســتويات مختلفة . ويترتب على هذا وجود بنائين إلكترونيين فــراغيين غيــر متطــابقين. وعلاقة أحدهما مع الآخر كعلاقة الجسم وصورته في المــرآة Mirror Images أو علاقة اليد اليسرى باليد اليمنى Left-right hand relationship . ولا يمكن تحويل أحدهما للأخر دون كسر رابطة إلكترونية وتكوين أخرى.

وأحدهما يوصف بناءه بالرمز (D) أو (R) أو ألفا (α) والآخر بــالرمز (L) أو (S) أو بيتا (β). ويعتمد هذا على موقع ذرة الكربون غير المتماثلة فــي جزيء السكر. وهذه الرموز ذات مدلول محدد . وهي ليست متماثلة على الــرغم من أنها توصف العلاقة بين بناء وصورته في المرآة . فتوصف الرموز L و D في المركبات عديدة المراكز الضوئية التوزيــع الفراغــي للمجموعــات الأربــع المختلفــة حول أبعد المراكز عن المجموعة النشطة (مجموعــة الكربونيل فــي

السكريات) و ذرة الكربون ألفا في الأحماض الأمينية . وتوصف الرموز ألفا وبيتا البناء الإلكتروني الفراغي الحلقي حول ذرة الكربون رقم (1) في السكريات الألدهيدية ورقم (2) في السكريات الكيتونية . وتوصف الرموز R و S البناء الإلكتروني الفراغي حول باقي المراكز غير المتماثلة .

وفي المركبات عديدة مراكز عدم التماثل يزداد عدد المتناظرات بزيادة عدد مراكز عدم التماثل والذي تمثله العلاقة التالية 2^n حيث n تمثل عدد المراكز .وبزيادة عدد ذرات الكربون للسكريات تزداد المراكز غير المتناظرة وعدد المتناظرات الضوئية (الفراغية) . فباستثناء ثنائي هيدروكسيل الأسيتون , جميع السكريات ذات مركز واحد أو اكثر نشطة ضوئياً .

مشتقات السكريات (Sugar Derivatives):

السكريات الأمينية (Amino Sugars): وهي من أهم مشتقات السكريات وأكثرها شيوعا .ولقد تم استبدال مجموعة الهيدروكسيل لذرة الكربون رقم (2) بمجموعة الأمين($-NH_2$) في بعض السكريات .

وتتواجد السكريات الأمينية كوحدات بناء لعديد من أنواع الكربوهيدرات مثل كربوهيدرات السكريات الأمينية Glycosaminoglycans .فمثلا تتواجد في الكربوهيدرات البروتينية Proteoglycan كمادة أساسية في الأنسجة الضامة التي تكون حصائر الخلايا الحيوانية الخارجية. وتتواجد أيضا في الكثير من الكربوهيدرات قليلة وحدات البناء المرتبطة مع البروتينات والليبيدات كما في الليبيدات الكربوهيدراتية Glycolipids والبروتينات الكربوهيدراتية Glycoproteins.

ونذكر من مشتقات السكريات الأمينية الآتي :

أ- الجلوكوز الأميني Glucose Amine : ومن مشتقات الجلوكوز الأميني:

1- خلات الجلوكوز الأميني N-Acetyl Glucose Amine = NAG .
فلقد تم ربط مجموعة الأمين مع حامض الخليك برابطة أميد Amide Bond . وهو وحدة بناء الكيتين Chitin

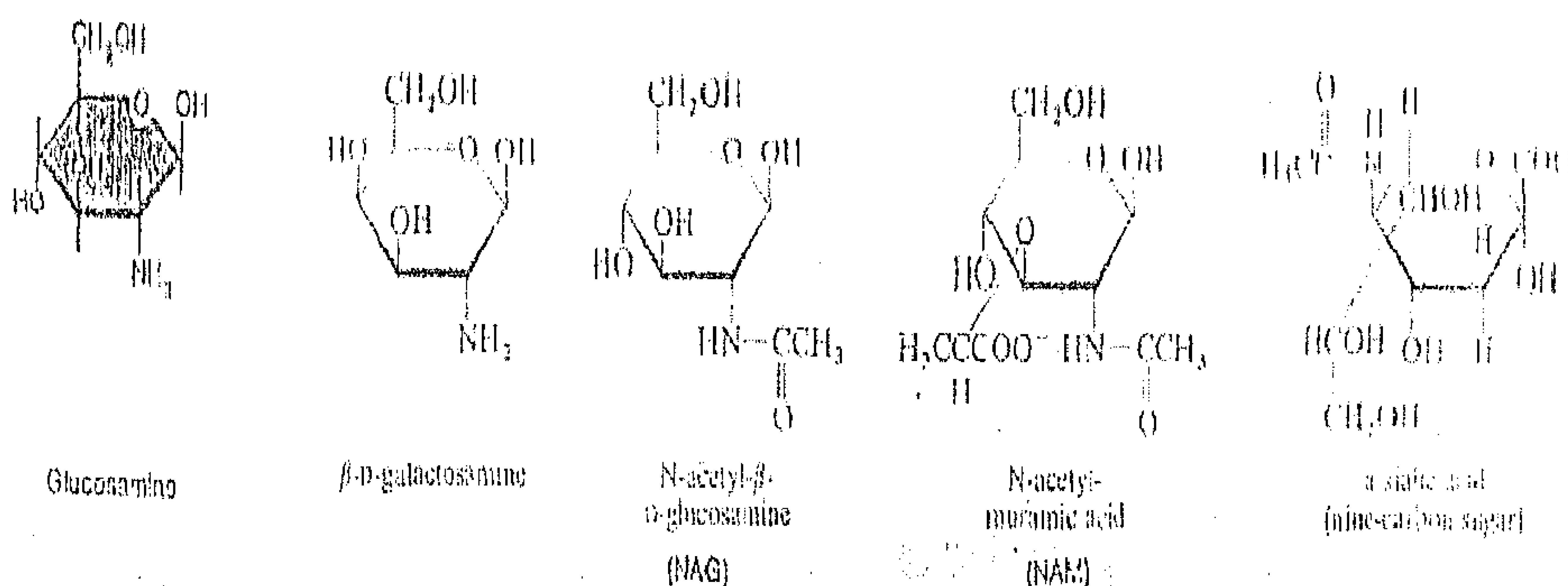
2- خلات حامض الميوراميك (N-Acetyl Muramic Acid= NAM):
وهو ذو بناء يحوي حامض اللكتيك المرتبط برابطة ايثر Ether مع ذرة الكربون رقم (3) لخلات الجلوكوز الأميني ويتواجد في جدار البكتيريا.

ب- الجلكتوز الأميني Galactose Amine: ومن مشتقاته خلات الجلكتوز الأميني N-Acetyl Galactose Amine = NAGal .لقد تم ربط مجموعة الأمين مع حامض الخليك برابطة أميد Amide Bond .

جـ- المانوز الأميني Mannose Amine . ومن مشتقاته:

1- خلات المانوز الأميني N-Acetyl Mannose Amine = NAMan

2- خلات حامض النيوراميتيك N-Acetyl Neuraminic Acid =NANA
والمعروف باسم حامض السياليك Sialic Acid . وهو واسع الانتشار في جدار البكتيريا والمواد المتواجدة في الأعصاب مثل الدهون الكربوهيدراتية Glycolipids من نوع الجانجليوزيدات Ganglusides. ويتكون حامض السياليك من اتحاد ذرة الكربون رقم (3) لجزيء حامض البيروفيك مع ذرة الكربون رقم (1) لجزيء المانوز الأميني. وفي الوسط المائي يأخذ الشكل الحلقي السداسي ولكن بتكوين رابطة شبه الكيتال بين ذرة الكربون رقم (2) في حامض البيروفيك وذرة الكربون رقم (3) في جزيء المانوز الأميني .



رسم (٣,١٠) السكريات الأمينية ومشتقاتها

تنتج السكريات الأمينية باستبدال مجموعة الهيدروكسيل لذرة الكربون رقم ٢ بمجموعة أمين. وجميعها نوع D ومبينة في بناء حلقي نوع بيتا . ويبين الرسم بناء ١- الجلوكوز الأميني Beta-D-Glucose Amine ٢- الجلكتوز الأميني Beta-D- Galacoseamine و ٣- خلات الجلوكوز الأميني N-Acetyl Glucose Amine(NAG) ٤-خلات حامض الميورميك N-Acetyl Muramic Acid (NAM) ٥- حامض السياليك Sialic Acid والمكون من ٩ ذرات كربون .

الكحولات :

ينتج من اختزال مجموعة الكربونيل في السكريات كحولات عديدة الهيدروكسيل. ونذكر منها:

١- السوربيتول Sorbitol (جلوسيتول Glucitol) الناتج من اختزال الجلوكوز

٢- الريبيتول Ribitol الناتج من اختزال الرايبوز المتواجد في مركبات الفلافين.

٣- الزايليتول Xylitol الناتج من اختزال الزايلوز . والذي يستخدم كمادة حلوة .

٤- الدولسيتول Dulcitol (جلكتيتول Galactitol) الناتج من اختزال الجلكتوز عندما يرتفع تركيزه في الدم Galactosemia. والمسبب لتجمع الماء في العين Cataract وعدم وضوح الرؤيا في المرضى غير القادرين على أيض الجلكتوز .

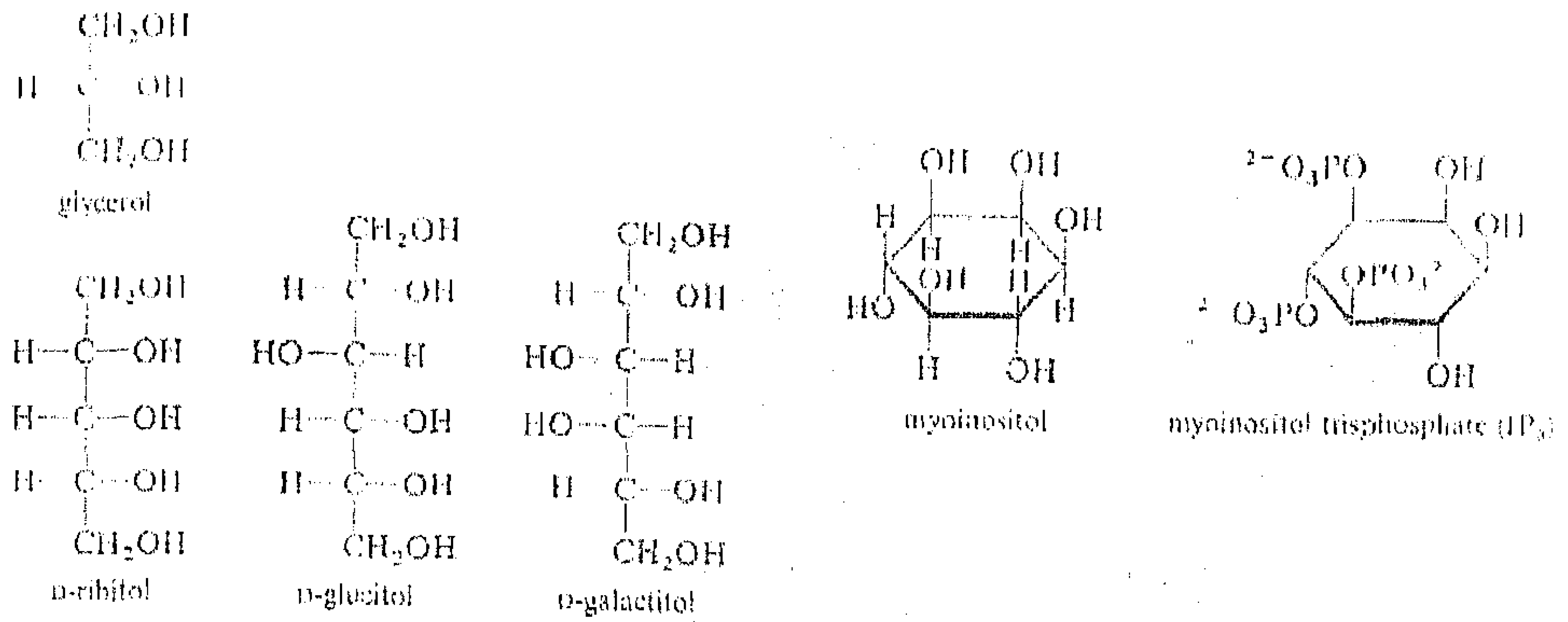
5- الجلسرول الناتج من اختزال الأسيتون ثنائي الهيدروكسيل أو جلسر الدهيد . وهو وسيط أيضي ويتواجد في خلايا جميع الكائنات الحية كمكون أساسي لمعظم اللبيدات.

6- الأريثريتول Erythretol والناتج من اختزال الأريثروز Erythrose (وسيط أيضي في معبر السكريات الخماسية).

7- المانيتول Mannitol والناتج من اختزال المانوز.

وهناك أيضا مركبات كحولية عديدة الهيدروكسيل موجودة في الطبيعة مثل الإينوزيتول(Inositol) وذات أدوار وظيفية هامة .

والإينوزيتول كحول سداسي الكربون حلقي عديد الهيدروكسيل ومتواجد في كثرة في النباتات كأسترات حامض الفوسفوريك المرتبطة مع الكالسيوم. كما ويتواجد في الأغشية الخلوية الحيوانية كمكون لبعض أنواع اللبيدات الفوسفورية Phosphatidyl- Inositol (PI). ويتواجد أيضا مفسفرا كما في فوسفاتيدات الاينوزيتولات المفسفرة Phsphatidyl Inositols phosphates(PIP) .فقد يرتبط مع مجموعة أو اكثر من مجموعات الفوسفات . فمثلا المرتبط مع مجموعتين من الفوسفات يعرف بفوسفاتيد الاينوزيتول ثنائي الفوسفات Phsphatidyl Inositol Bisphosphate (PIP_2) . وكما يرتبط مع السكريات لبعض أنواع اللبيدات الفوسفورية- الكربوهيدراتية مثل فوسفاتيدات الاينوزيتول - الكربوهيدراتي Glycophpsphoatidyl Inositol (GPI).



رسم(٣,١١) الكحولات

تنتج من اختزال أحد السكريات . فهي كحولات عديدة الهيدروكسيل مثل ١-الجلسرول Glycerol وهو أحد مكونات الليبيدات الأساسية ٢- الريبيتول Ribitol وهو مكون أساسي في الرايبوفلافينات ومشتقاتها من ال FAD and FMN . ٣-الجلوسيتول D-Glucitol ويدعى سوربيتول Sorbitol ذو الاستعمالات التجارية العديدة كمحلي .وتتواجد منه كميات كبيرة في السائل المنوي Semen ٤- الجلكتيتول D-Galactitol ويدعى دولسيتول Dulcitol .ويسبب تجمع الماء في العين Cataracts. ٥- الاينوزيتول Inositol ويدعى Myoinositol والاينوزيتول ثلاثي الفوسفات(IP_3) Inositol Triphosphates (Bohinski 1987)

السكريات اللاأكسجينية:

تفتقر السكريات اللاأكسجينية Deoxy Sugars إلى ذرة أكسجين واحدة .ويتم ذلك باستبدال أحد مجموعات الهيدروكسيل بذرة هيدروجين . ومن أشهرها :

١- سكر الرايبوز اللاأكسجيني Deoxyribose المتواجد في المادة الوراثية(DNA) .لقد تم استبدال مجموعة الهيدروكسيل المرتبطة بذرة الكربون رقم (٢) لسكر الرايبوز بذرة هيدروجين.

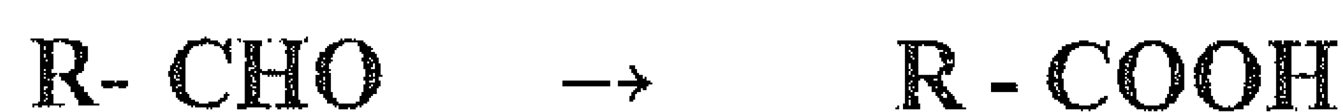
٢- سكر الرهمنوز (Rhamnose) عبارة عن سكر المانوز من نوع بيتا-L(β-L) والمالك لذرة هيدروجين بدل مجموعة الهيدروكسيل المرتبطة مع ذرة الكربون رقم (٦) .

3- سكر الفيوكوز (Fucose) عبارة عن سكر الجلكتوز من نوع بيتا – L (L-β) والمالك لذرة هيدروجين بدل مجموعة الهيدروكسيل المرتبطة مع ذرة الكربون رقم (6).

الأحماض:

تنتج أحماض السكريات من أكسدة مجموعـــة الكربونيـــل و/أو مجموعـــة الكحول لذرة الكربون رقم (6) إلى مجموعة الكربوكسيل الحامضية . فمثلاً ينـــتج من أكسدة مجموعة الكربونيل أي ذرة الكربون الأنومرية رقم (1) في السكريات الألدهيدية Aldoses حامض الألدونيك السكري Aldonic Acid كاسم عام .





ومن أمثلة هذا النوع من الأحماض:

حامض الجلوكونيك Gluconic Acid الناتج من أكسدة الجلوكوز وحامض الجلكتونيك Galactonic Acid الناتج من أكسدة الجلكتـــوز وحـــامض المانونيـــك Mannonic Acid الناتج من أكسدة المانوز .

وينتج من أكسدة مجموعة الكحول الطرفية (ذرة الكربون رقم 6) فـــي جزيء السكر سداسي الكربون الألدهيدي حامض الالديورونيك Alduronic acid السكري كاسم عام .

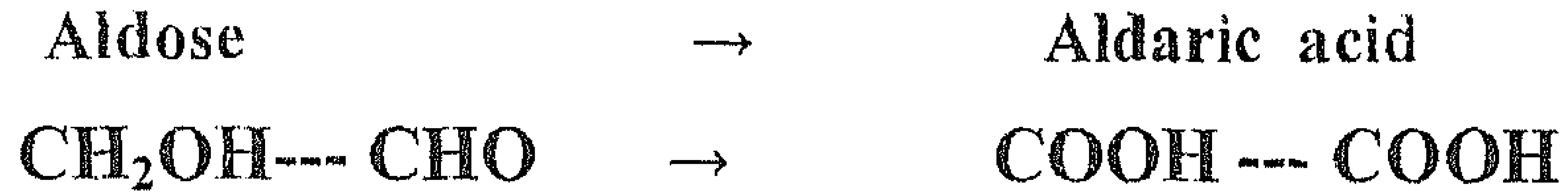




ومن أمثلة هذا النوع من الأحماض :

حامض الجلوكيورونيك Glucuronic Acid الناتج من أكسدة الجلوكوز وحامض الجلكتويورونيك Galacturonic Acid الناتج من أكسدة الجلكتوز وحامض المانيورونيكMannuronic Acid الناتج من أكسدة المانوز وحامض الأديورونيك β- L-Iduronic Acid الناتج من أكسدة سكر الادوز Idose نوع بيتا –L (5 ابيمر الجلوكوز 5-Epimer). وينتج الأخير في الطبيعة من تحول Epimerization حامض الجلوكيورونيك عند ذرة الكربون رقم 5.

وينتج من أكسدة كل من ذرتي الكربون رقم (1) و رقم (6) في السكريات الألدهيدية السداسية حامض الأندريك Aldaric acid السكري كاسم عام

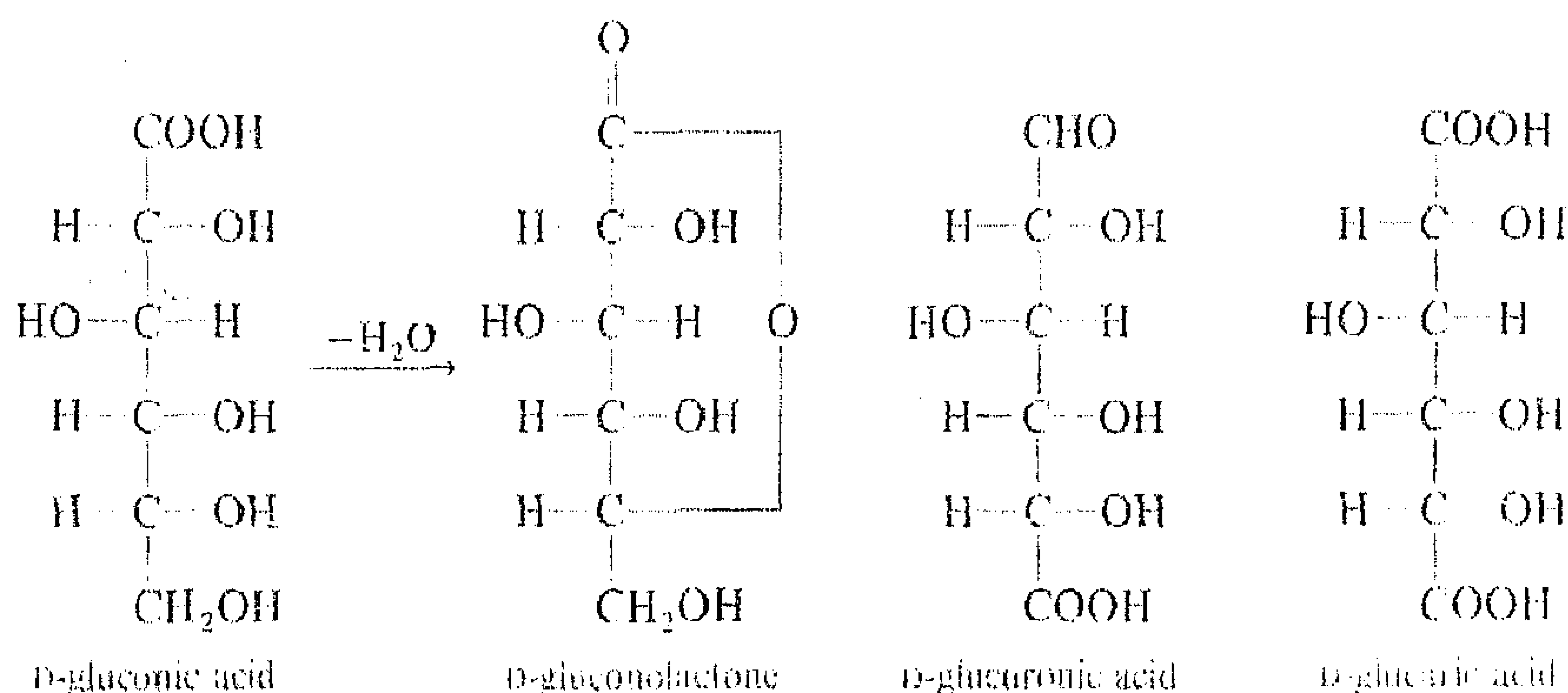


Aldose	→	Aldaric acid
CH_2OH--- CHO	→	COOH --- COOH

ومن أمثلة هذه الأحماض : حامض الجلوكاريكGlucaric Acid وحامض الماناريك Mannaric Acid وحامض الجلكتاريك Galactaric Acid الناتجة من أكسدة كل من الجلوكوز والمانوز والجلكتوز على التوالي .

وتكون الأحماض عديدة الهيدروكسيل رابطة استر داخلية عند تواجدها في المحلول المائي. وبهذا تكون بناءً حلقياً سداسياً يدعي دلتا–لكتون (δ-Lactone) .وهو نتيجة تفاعل داخلي بين مجموعة الكربوكسيل الحامضية ومجموعة الهيدروكسيل القاعدية لذرة كربون رقم 5 (أو رقم دلتا).

وبعض الأحماض تكون حلقة خماسية كما هو حامض الاسكوربيك (فيتامين ج) .فهو ذو رابطة داخلية تدعى جاما– لكتون .



رسم (٣,١٢) الأحماض السكرية :

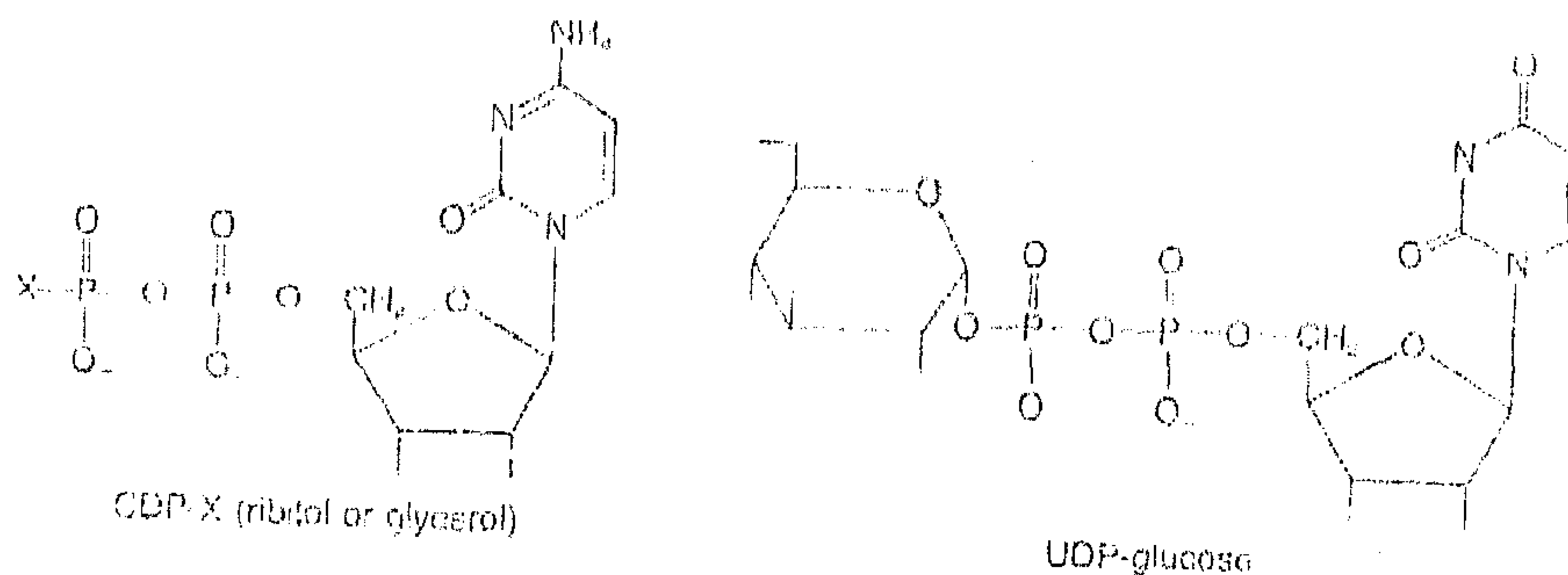
مبين هنا بعض الأحماض المنتجة من أكسدة الجلوكوز . (١) حامض الجلوكونيك D-Gluconic Acid في بنـاء مستقيم (٢) يتحول الأخير في الوسط المائي إلى البناء الحلقي بعمل رابطة اللكتون -دلتا (٣) حامض الجلوكيورونيك في بناء مستقيم (٤) حامض الجلوكريك Glucaric Acid .

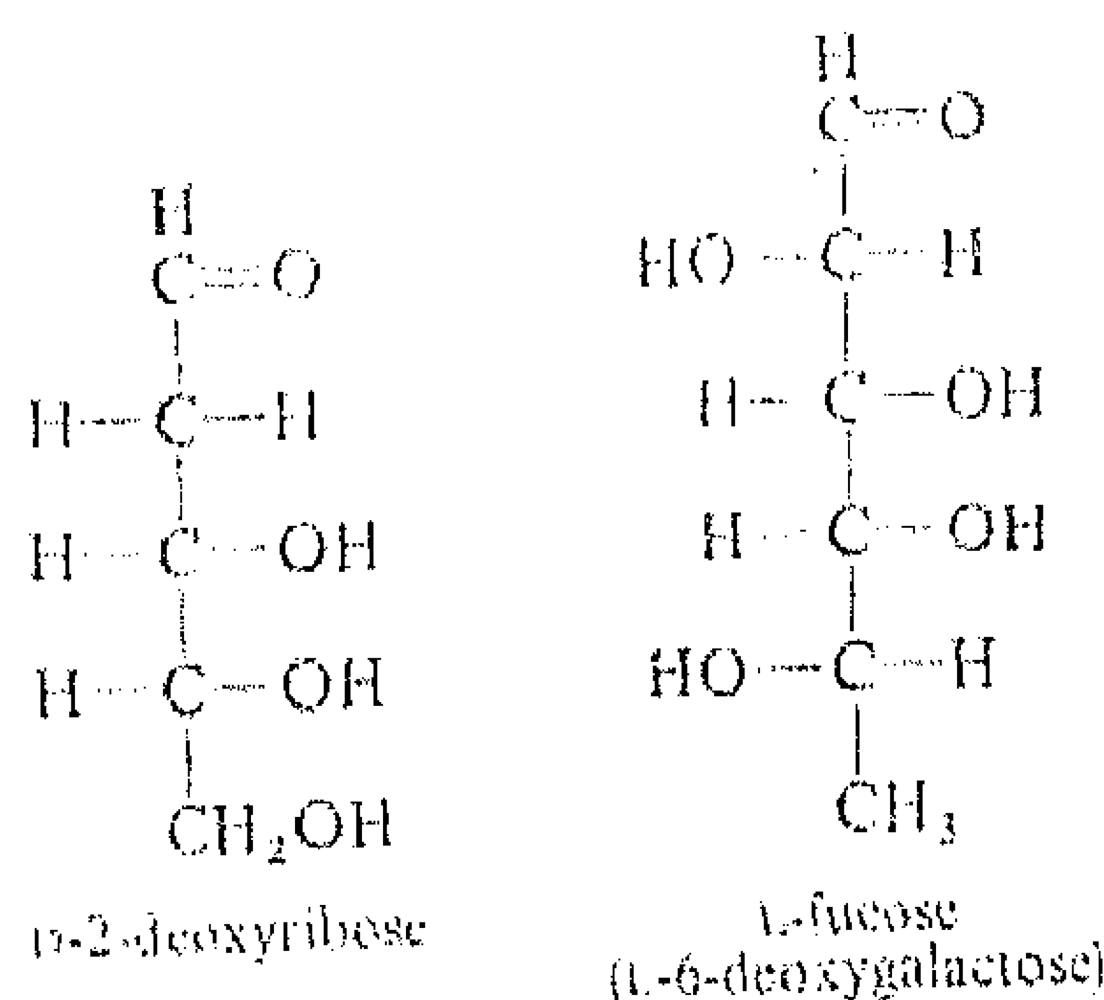
إستـرات السكريـات الفوسفاتيـة:

جميع إستـرات السكريـات الفوسفاتيـة Sugar Phosphate Esters (فوسفات السكريات) وسائط في عمليات الأيض المختلفة للمواد الكربوهيدراتية ونذكر منها ٦-فوسفات الجلوكوز (G-6-P) و ١-فوسفات الجلوكوز (G-1-P) و ١, ٦- ثنائي فوسفات الجلوكوز (G-1,6-BP) و ٦ -فوسفات الفركتوز (F-6-P) و ١- فوسفات الفركتوز (F-1-P) و ١, ٦- ثنائي فوسفات الفركتوز (F-1,6-BP) و ٢, ٦- ثنائي فوسفات الفركتوز (F-2,6-BP) و ٦-فوسفات الجلكتوز (Gal-6-P) و ١- فوسفات الجلكتوز (Gal-1-P) و ٣-فوسفات جلسر الدهيد (Gal-3-P) وفوسفات الأسيتون ثنائي الهيدروكسيل (DHAP) و ٣ -فوسفات حامض الجلسريك (3PGA) و ٢-فوسفات حامض الجلسريك (2PGA) وفوسفات اينول حامض البيروفيك (PEP).

مشتقات السكريات النشطة .

تحمل السكريات النشطة لإغراض البناء على النيوكليوزيدات ثنائية الفوسفات مثل ثنائي فوسفات اليوريدين Uridine Diphosphate(UDP) وثنائي فوسفات الجوانوزين Guanosine Diphosphate(GDP). ونذكر منها جلوكوز ثنائي فوسفات اليوريدين (UDPG) وجلكتوز ثنائي فوسفات اليوريدين (UDPGal) وحامض الجلوكيورونيك ثنائي فوسفات اليوريدين (UDP-Glucuronate) وحامض الجلكتيويورنيك ثنائي فوسفات اليوريدين(UDP-Galacturonate) ومانوز ثنائي فوسفات الجوانوزين GDPMan . أما حامض السياليك فيحمل على أحادي فوسفات السيتيدين Cytidine Monophosphate(CMP) كحامض السياليك أحادي فوسفات السيتيدين (CMP-SialicAcid).





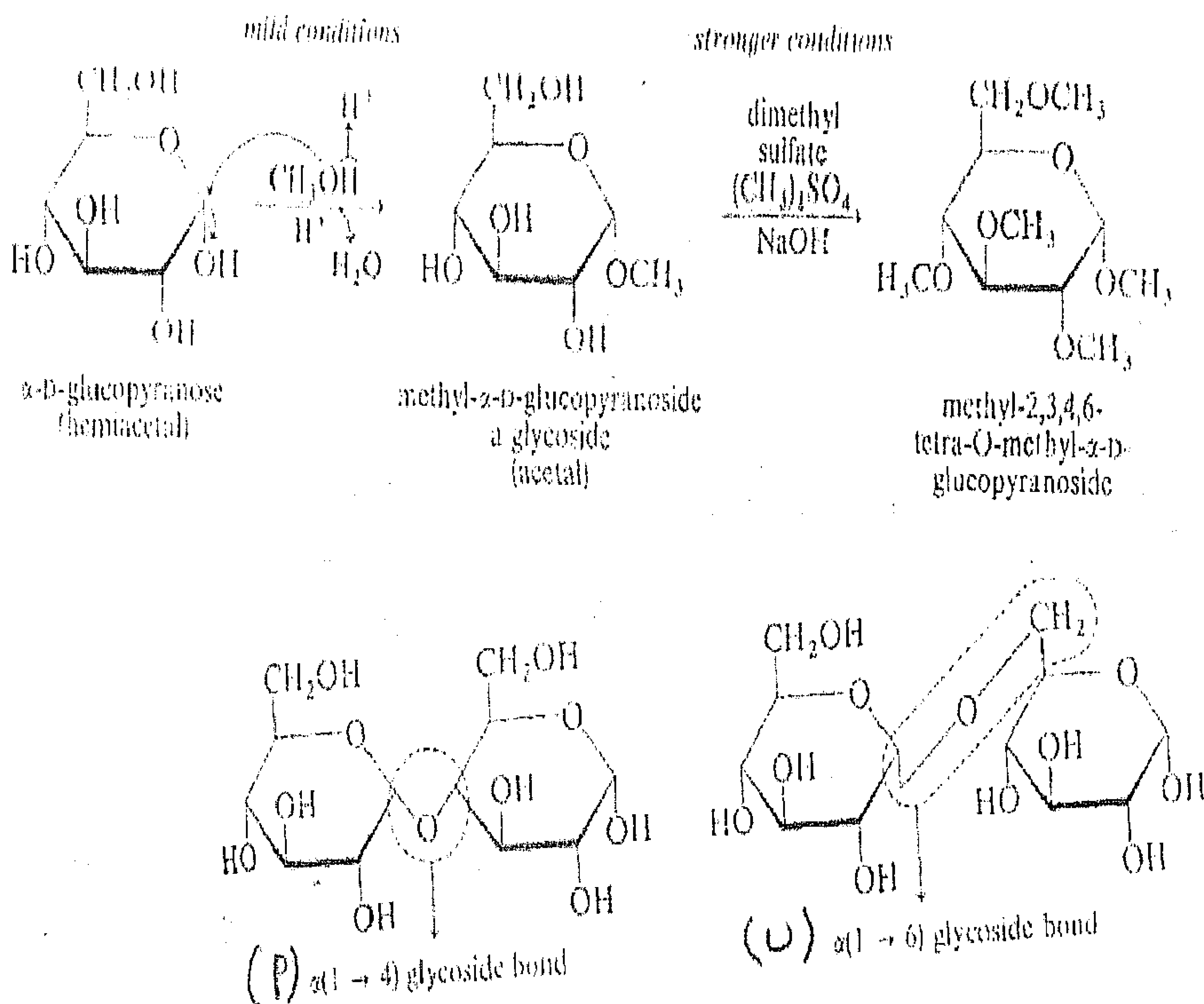
رسم (٣,١٣) مشتقات أخري للسكريات

أ- سكريات نشطة لأغراض البناء مثل١- جلسرول Glycerol أو ريبيتول Ribitol السيتيدين ثنائي الفوسفات CDP-X (Cytidine Diphosphate-X) حيث × تعني سكر أو أحد مشتقاته . ٢- جلوكوز اليوريدين ثنائي الفوسفات UDP-G (Uridine Diphosphate-Glucose). ب- السكريات اللاأكسجينية Deoxy Sugars مثل١- الرايبوز اللاأكسجيني Deoxy Ribose المتواجد في الأحماض النووية اللاأكسجينية DNA ٢- الفيكوز نوع L L-Fucose المتواجد في عدد من البروتينات الكربوهيدراتية Glycoproteins الحيوانية . (Bohinski 1987).

الجليكوزيدات

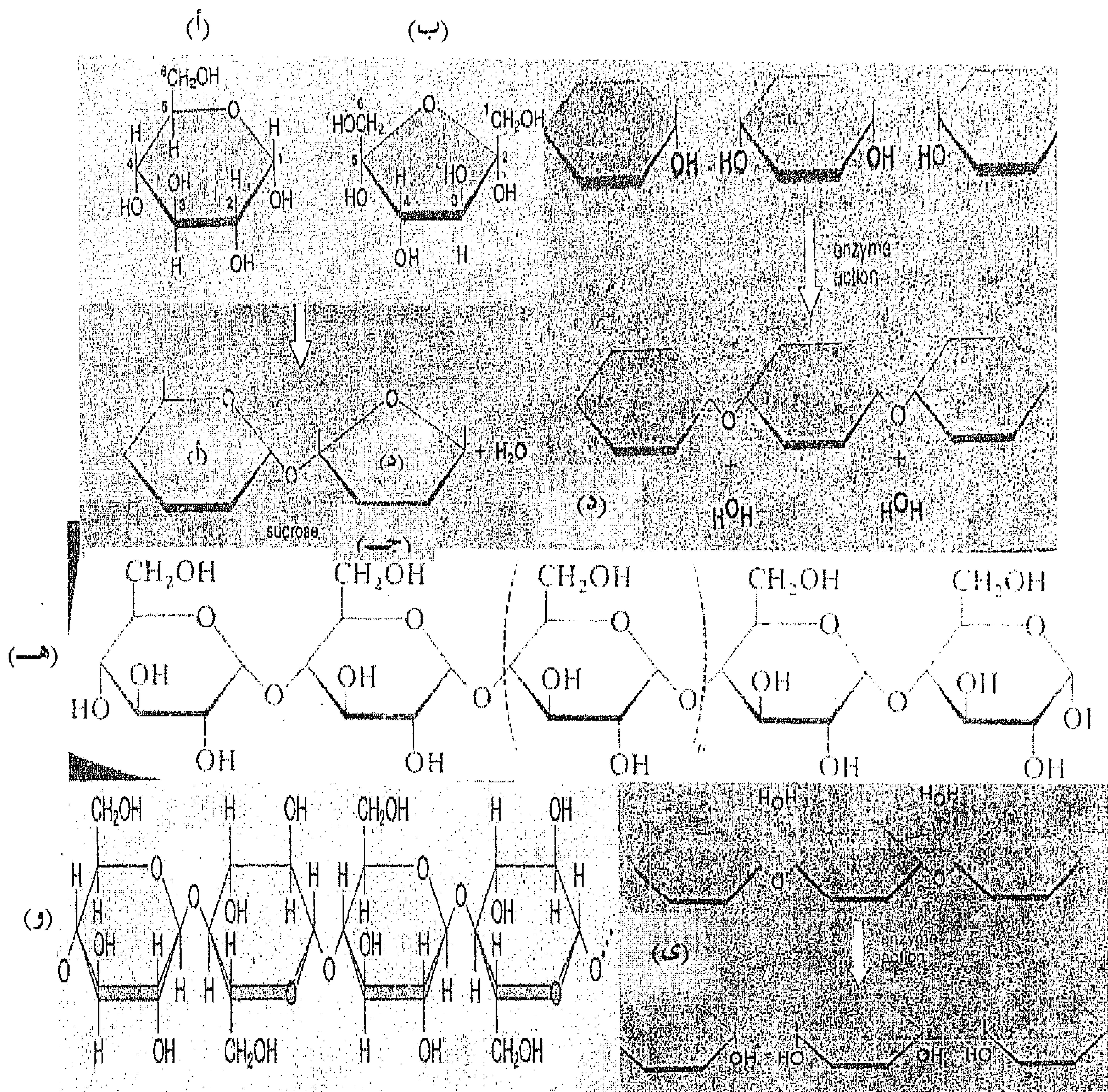
تتفاعل السكريات الحلقية ككحوليات . وتحديداً تتفاعل مجموعات الهيدروكسيل على ذرة الكربون الأنومرية في البناء الحلقي لنشاطها الزائد مع كحول آخر . وترتبط السكريات أو مشتقاتها معا أو مع كحولات أخرى بروابط جليكوزيدية . ويتم الارتباط بين ذرة الكربون الأنومرية Anomeric carbon (مجموعة الكربونيل) وأي من مجموعات الهيدروكسيل في الجزيء الآخر. ويتم تكوين الرابطة الجليكوزيدية بإزالة الماء . وتسمى المركبات الناتجة بالجليكوزيدات(بدل الاسيتال او الكيتال). وتفقد مجموعة الكربونيل بعد الارتباط مقدرتها على منح الإلكترونات.

وينتج من ارتباط السكريات معا أنواع متباينة ومتنوعة من الجليكوزيدات. ونظرا لتعدد احتمالات الارتباط بين السكريات توصف الرابطة بأرقام ذرات الكربون المرتبطة معاً مع تحديد البناء الإلكتروني لذرة الكربون الانومرية . فمثلاً من الروابط الجليكوزيدية الفا1−4 والفا1−6 والفا1−3 والفا 1−2 وبيتا 1−4 وبيتا 1−6 وبيتا 1−2 وبيتا 1−3 . وهناك الكثير من المركبات البيولوجية الهامة تحوي روابط جليكوزيدية غير الكربوهيدرات نذكر منها الاريثرومايسين والستربتومايسين والبيورومايسين وجميعها مضادات حيوية والديجيتوكسين المنشط لعضلات القلب.



رسم (٣,١٤) تكوين الجليكوزيدات **Glycosides**

ينتج من تفاعل السكريات في وسط قاعدي مع الكحولات مركبات الجليكوزيدات . فينتج من تفاعل الجلوكوز الحلقي-α D-Glucopyranose ذو رابطة شبه الاسيتال Hemiacetal مع الميثانول الجليكوزيد وهو مشتقات الميثيل لجزيء الجلوكوز الحلقي ذو رابطة الأسيتال تحت ظروف معتدلة مثل Methyl- α-D-Glucopyranoside وتحت ظروف أقوى وبوجود ثنائي ميثيل الكبريتات Dimethyl Sulfate المركب Methyl-2,3,4,6-Tetra-o-Methyl α - D-Glucopyranoside ويرتبط أحد السكريات من خلال مجموعة الهيدروكسيل لذرة الكربون الأنومرية له(مجموعة الكربونيل) مع مجموعة الهيدروكسيل لأي ذرة كربون في جزيء سكر آخر. فمثلا يتكون من اتحاد جزيئين من الجلوكوز ألفا ثنائيات تسكر عديدة ذات الخصائص المتباينة . أ-فقد يتم ارتباط ذرة الكربون رقم١ مع رقم ٤ لتكوين الرابطة الجليكوزيدية ألفا ١-٤ و ب- مع ٦ لتكوين الرابطة الجليكوزيدية ألفا ١-٦ .وقد يتم الارتباط مع ذرة الكربونرقم ٣ لتكوين الرابطة الجليكوزيدية ألفا ١-٣ ومع ٢ لتكوين الرابطة الجليكوزيدية ألفا ١- ٢ و مع ١ لتكوين الرابطة الجليكوزيدية ألفا ١-١(غير مبينة في الرسم).



رسم (٣,١٥) تكوين السكريات عديدة وحدات البناء والرابطة الجليكوزيدية

ترتبط السكريات معا برابطة تعرف بالرابطة الجليكوزيدية. وهي رابطة بين ذرتي كربون يتوسطهما ذرة أكسجين مرتبطة معا بروابط فردية . فهي رابطة إيثر في لغة الكيمياء العضوية. ينتج من اتحاد الجلوكوز (أ) مع الفركتوز(ب) السكروز ثنائي التسكر(جـ) . وينتج من اتحاد ثلاث جزيئات جلوكوز بروابط ألفا ١-٤ ثلاثي التسكر(د) . وينتج من اتحاد آلاف من وحدات الجلوكوز بروابط ألفا ١-٤ عديد التسكر المستقيم(هـ) . وينتج من اتحاد آلاف من وحدات الجلوكوز بروابط بيتا ١-٤ عديد التسكر المستقيم(و) .ويتم التصنيع بفعل إنزيمات متخصصة بإزالة الماء Dehydration or Condensation Synthesis . وتتحرر الوحدات بالتحليل المائي Hydrolysis (ي) .والجزيئات عديدة وحدات التسكر ذات طرفين مميزين (قطبية البناء) . فطرف ينتهي بذرة الكربون الأنومرية ويعرف بالطرف المختزل Reducing End. وطرف ينتهي بغير ذلك ويعرف بالطرف غير المختزل None Reducing End . ويقع الطرف غير المختزل إلى اليسار والطرف المختزل إلى اليمين .

ثنائية التسكـر:

ثنائية التسكر أو السكريات الثنائية (Disaccharides) هي ناتج اتحــــاد وحدتين بنائيتين من أحاديات التسكر. والوحدتان البنائيتان إما متماثلتــــان (Homodisaccharides) كما في المالتوز Maltose ونظير المالتــــوز Isomaltose والسيلوبيوز Cellobiose أو مختلفــتان (Heterodisaccharides) كما في سكر المائدة (السكروزSucrose) وسكر اللبن (اللكتوز Lactose). وتتحلل السكريات الثنائية مائيا إلى مكوناتها من السكريات بفعل إنزيمات متخصصة تحمل اسم المادة مستبدلا المقطع (ose) بالمقطع (ase) والمتواجدة على أسطح الخلايا الطلائية المبطنة للقناة الهضمية.

وثنائيات التسكر المتماثلة غير متواجدة في الطبيعة منفردة هكذا . وإنمــا هي متواجدة كوحــدات بنــاء لمركبــات عديــدة التســكر مثــل المــالتوز فــي الأميلوز Amylose والأيزومالتوز في الأميلوبكتين Amylopectin والجليكوجين والسللوبيوز في السليولوز . أما ثنائيات التسكر المختلفة فهي موجودة هكــذا فــي الطبيعة كوسيلة لتخزين الطاقة مثل السكروز في النباتات واللكتوز في الحليب .

وفي جميع الحالات آنفة الذكر فان ذرة الكربون الأنومرية (رقم واحــد أو رقم 2) لوحدات البناء نوع ألفا أو بيتا مرتبطة مع أي ذرة كربون أخرى فــي جزيء السكر الآخر برابطة جليكوزيدية . ولتعدد الاحتمالات في الارتبــاط بــين وحدتي البناء لا بد من ذكر أرقام ذرات الكربون المرتبطة معا وذلك لتحديد هويــة الجزيء . وكما لا بد أيضا من ذكر البناء الإلكتروني الفراغــي لهــذه الــذرات الأنومرية (ألفا أو بيتا) . لاحظ انه لا يتم ذكر البناء الفراغي لذرات الكربــون غير الأنومرية وذلك لعدم وجود اكثر من بناء إلكتروني لها في نفس الجزيء .

ومن اكثر الروابط الجليكوزيدية تواجدا في النظام البيولوجي هي الرابطة بيتا 1–4 المتواجدة في السليولوز ويليها ألفا 1–4 ثم الفا1–6 المتواجدة في النشا والجليكوجين . أما الرابطة 1–5 غير موجودة في الطبيعة .

1–السكروز :

يتكون السكروزSucrose (سكر المائدة) من وحدتي البناء الجلوكوز – ألفا والفركتوز–بيتا . ويحتوي السكروز على الرابطة الجليكوزيدية ألفا 1–بيتا 2 .وهذا يعني أن ذرة كربون رقم(1) في جزيء الجلوكوز مرتبطة مع ذرة كربون رقم (2) في جزيء الفركتوز. وان البناء الإلكتروني للأولى هو ألفا والثانية هو بيتا. وسكر المائدة منتشر في قصب السكر والشمندر السكري والدبس. ويتحلل في الجهاز الهضمي إلى مكوناته بواسطة إنزيم محلل السكروز أو السكريز Sucrase. والاسم الكامل لهذا السكر هو 1-alpha-D-glucopyranosyl-2- beta -D-fructofuranose. ولأن ذرتي الكربون الأنومريتين مرتبطتان معا ,فلاوجود لمجموعة كربونيل حرة .ولهذا فهو سكر غير مختزل None Reducing Sugar.

2– اللكتوز :

يتكون اللكتوز Lactose (سكر اللبن) من الجلكتوز–بيتا والجلوكوز– ألفا. ويمتلك سكر اللكتوز الرابطة الجليكوزيدية بيتا 1–4 . وهذا يعني أن ذرة الكربون رقم (1) ذات البناء الإلكتروني بيتا في جزيء الجلكتوز مرتبطة مع ذرة الكربون رقم (4) في جزيء الجلوكوز . واللكتوز سكر مختزل Reducing Sugar لان ذرة الكربون رقم (1) لجزئي الجلوكوز مازالت حرة .ولأن ذرة الكربون الأنومرية لجزيء الجلوكوز حرة فمن الممكن أن تتواجد في حالة من الاتزان مع البناء المستقيم .ولهذا ذرة الكربون رقم 1 قد تكون في بناء هيكلي إلكتروني من نوع ألفا

أو بيتا. فيمكن أن يتواجد اللكتوز في أحد بنائين إلكترونيين , نوع ألفا ونوع بيتا . وهي قابلة للتحول فيما بينهما بفعل الإنزيم Mutarotase. ويتحلل اللكتوز في الجهاز الهضمي إلى مكوناته من جلوكوز وجلكتوز بواسطة الإنزيم محلل اللكتوز (اللكتيز Lactase) ويدعى في البكتيريا بيتا جلكتوزيديز β-Galactosidase . وبعض الأفراد البالغين يمتلكون نشاطاً قليلاً لإنزيم اللكتيز. ولهذا يظهر مثل هؤلاء الأشخـــاص عـــدم الرغبة في تناول الحليب .والاسم الكامل لسكر اللاكتوز هـــو 4-beta-D-galactopyranosyl-1 alpha-D-glucopyranose

3- المالتوز:

يتكون المالتوز Maltose من وحدتي جلوكوز نوع ألفا والمرتبطة معا برابطة جليكوزيدية من النوع ألفا 1-4 . وهذا يعني أن ذرة كربون رقم (1) في جزء الجلوكوز مرتبطة مع ذرة الكربون رقم (4) لجزيء الجلوكوز الآخر. وقد تكون ذرة الكربون رقم(1) في الجزئ الآخر ذات بناء إلكتروني ألفا أو بيتا. وهو من النوع المختزل . فيمكن أن يتواجد في أحد بنائين إلكترونيين هما ألفا أو بيتا. ويمكن الحصول عليه مـــن التحليل الجزئي لمادة النشا أو الجليكوجين بفعل إنزيمـــات الأميليز. ويتحلل المالتوز بفعل إنزيم المالتيز Maltase إلى مكوناته. والاســـم الكامـــل لهـــذا السكر هو 4-alpha-D-glucopyranosyl-1 alpha-D-glucopyranose.

4- السللوبيوز:

سكر السللوبيوز Cellobiose متماثل وحدات البناء من الجلوكوز نوع بيتا والمرتبطة معا برابطة جليكوزيدية نوع بيتا 1-4 . ولوجود أحدى مجموعات الكربونيل حرة (ذرة الكربون الأنومرية Anomeric Carbon) يجعل هذا السكـــر قابـــلا للتأكسد (سكر مختزل) .وقد يتواجد في أحد بنائين

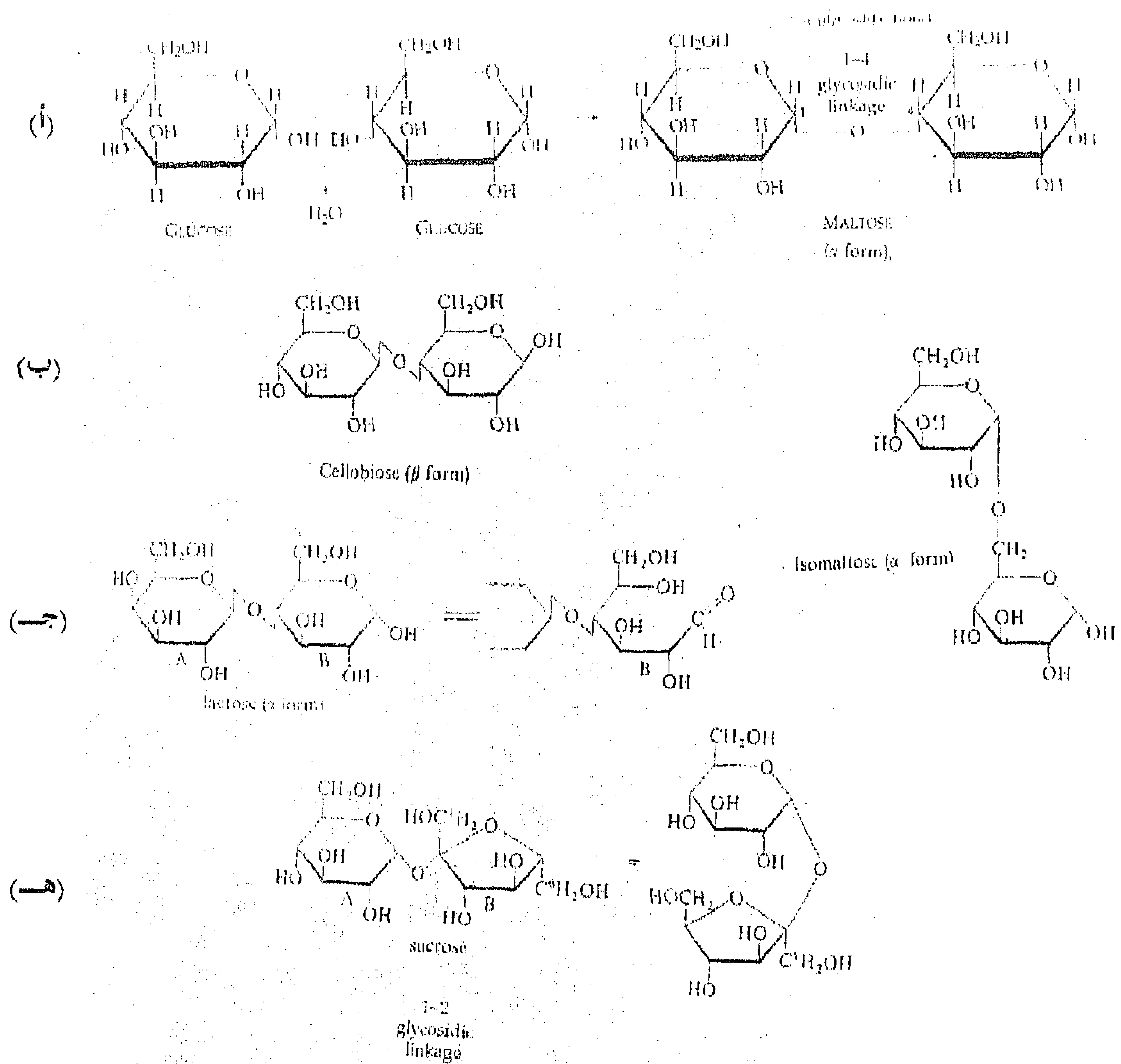
إلكترونيين هما ألفـــا أو بيتـــا. وهـــذا السكـــر غيـــــر متواجد في الطبيعة منفردا ويمكن الحصول عليـــه مــــن التحليل الجزئي لمـــــادة السليولوز. والاسم الكامل لهذا السكر هـــو 4-beta-D-glucopyranosyl-1 beta-D-glucopyranose .

5- الأيزومالتوز :

السكر نظير المالتوز (أيزومالتوز Isomaltose) متماثل وحدات البناء من الجلوكوز نوع ألفا والمرتبطة معا برابطة جليكوزيدية من النوع ألفا 1-6 . ويمكن الحصول على هذا السكر من التحليل الجزئي لعديدة وحدات التسكر متشعبة البناء مثل الجليكوجين أو الأميلوبكتين Amylopectin. والاسم الكامل لهذا السكر هو 6-alpha-D-glucopyranosyl-1 alpha-D-glucopyranose .

السكريات عوامل مختزلة

تمتلك جميع السكريات الأحادية والسكريات الثنائية (باستثناء سكر السكـــروز) مجموعة كربونيل حـــرة في البناء المستقيم للسكر. وهي قابلة للتأكسد (تعمل كعوامل مختزلة)عندما تكون حرة . ولهذا فان جميع السكريات الأحادية والسكريات الثنائية تعرف بالسكريات المختزلة Reducing Sugars . أما السكروز فهو السكر الوحيد غير المختزل Non-reducing Sugars لعدم مقدرته على دخول تفاعلات الأكسدة والاختزال . والسبب أن السكروز لا يمتلك مجموعة كربونيل حرة لمنح الإلكترونات. أما في باقي السكريات الثنائية فان إحدى مجموعات الكربونيل لأحد جزيئات السكر حرة وقادرة على منح الإلكترونات .



رسم (٣,١٦) السكريات الثنائية

تنتج السكريات الثنائية (ثنائية التسكر Disaccharides) من اتحاد وحدتين من أحاديات التسكر. والربط لجزيئات السكر بين ذرات كربون مختلفة سينتج عنه سكريات ثنائية مختلفة ومن أمثلتها : أ-المالتوز Maltose نوع ألفــا . مبين تكوين الجزيء بإزالة الماء .وذرة الكربون رقم (١) ذات بناء فراغي من النوع ألفــا والــذي يمثــل باتجــاه مجموعة الهيدروكسيل إلى الأسفل في هذا البناء الحلقي لجزيء السكر.ب - سيللوبيوز نوع بيتــا .ويتكــون مــن جزيئين من سكر الجلوكوز نوع بيتا مرتبطين معا برابطة جليكوزيدية نوع بيتا١ -٤ . ج- اللكتوز نوع ألفا (ســكر اللبن). ويتكون من جلكتوز نوع بيتا وجلوكوز نوع ألفا مرتبطين معا برابطة جليكوزيدية نوع بيتا١-٤ . د- نظير المالتوز نوع ألفا .ويتكون من جزيئين من سكر الجلوكوز نوع ألفا مرتبطين معا برابطة نوع ألفا١ -٦ جليكوزيدية . هــ السكروز (سكر المائدة) .وينتج من اتحاد الجلوكوز- الفا والفركتوز- بيتا برابطة جليكوزيدية نوع الفــا ١- بيتا ٢ . والفركتوز ذا حلقة خماسية وذرة الكربون رقم (٢) الأنومارية لهذا الجزيء مرتبطة مع ذرة الكربون رقم (١) لجزيء السكر . وذرة الكربون رقم (٢) ذات بناء فراغي نوع بيتا (أي تكون متجهة إلى أعلــى الحلقــة) . وذرة الكربون رقم (١) ذات بناء فراغي نوع ألفا (متجهة إلى أسفل الحلقة) .

الكربوهيدرات قليلة وحدات التسكر :

تتكــــــــون الكــــــربوهيدرات قليلــــــــة وحــــــدات التســــكر Oligosaccharides (قليل = Oligo = few) من اتحاد عدد قليل لا يتجاوز أل 15 وحدة من السكريات الأحادية أو مشتقاتها المختلفة معاً بروابط جليكوزيدية متنوعة أيضا . ويتم الربط بين ذرة الكربون رقم (1) نوع ألفـــا أو بيتـــا وأي ذرة كربون أخرى في الجزيئات الأخرى.

وتتكون معظمها من وحدات بناء مختلفة على الرغم من أن بعضها تصنع متماثلة البناء في الشبكة البلازمية الداخليـــة Endoplasmic Reticulum . إلا أنها تتباين بعد إنضاجها وخروجها من جسم جولجي Golgi Complex بتبـــاين الجزيئات المرتبطة بها من بروتينات ودهون كما في البروتينات الكربوهيدراتيـــة Glycoproteins واللبيدات الكربوهيدراتية Glycolipids . وكما يبــدأ تصــــنيع بعضها أيضا متنوعا في جهاز جولجي . وتضاف السكريات بواسطة إنزيمـــات متخصصة تدعي ناقلة السكريات (Glycosyl Transferases). ويحمـــل عديـــد التسكر أثناء التصنيع مؤقتا على مركب الدوليكول Dolicol الدهني . ثـــم تنقـــل كوحدة واحدة إلى المستقبل النهائي الدهني أو البروتيني بفعل إنزيم ناقـــل وحـــدات قليلة التسكر المتخصـــص Oligosaccharyl Transferase. وتلعـــب جميعهـــا دورا هاما في الاتصالات الخلوية والتنوع الخلوي والتطور كمستقبلات وكأجســـام غريبة.

وقليلة التسكر ترتبط مع البروتين بنوعين من الروابط.

أ- الرابطة الجليكوزريدية النيتروجينية N-Glycosidic Bond نوع بيتا: وهي تلك المرتبطة إلى ذرة نيتروجين في جزيء البروتين Conjugated Protein .

وفي جميع الحالات NAG ذو البناء الإلكتروني بيتا وبلا استثناء مرتبط إلى نيتروجين مجموعة الأميد للحامض الأميني أسبارجين Aspargine المتواجد في الترتيب من نوع (-Ser- X -Asn-) أو (- Thr-Asn - X -) .و (X) قد يكون أي من الأحماض الأمينية باستثناء البرولين Proline وحامض الأسبارتيك Aspartic Acid.

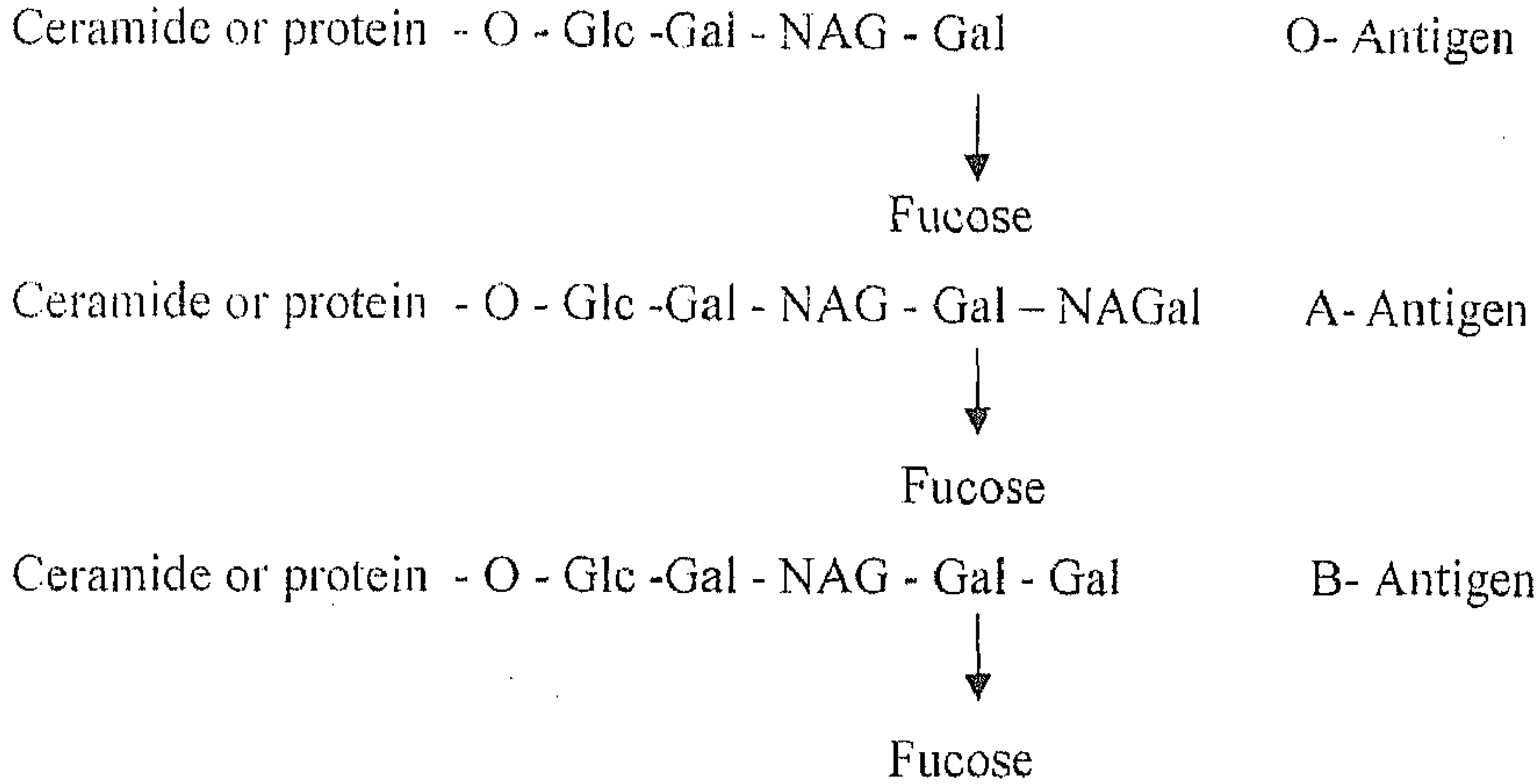
ب- الرابطة الجليكوزيدية الأكسجينيةO-Glycosidic Bond نوع ألفا : وهي تلك المرتبطة بذرة أكسجين في البروتين . وفي غالب الحالات ثنائي التسكر المكون من جزيئين من خلات الجلكتوز الأميني NAGal والمرتبطة معا برابطة نوع بيتا (1-3) هو المرتبط مباشرة مع الحامض الأميني سيرين Serine أو ثريونين Threonine في البروتين .

وارتباط الجلكتوز أو المانوز أو الزيلوز الى السيرين اقل شيوعاً . والأقل شيوعا ارتباط الجلكتوز إلى مجموعة الهيدروكسيل في5 - هيدروكسيل الليسين Lysine في الكولاجين Collagen. وترتبط قليلة السكريات إلى مناطق الالتفاف على سطح البروتين مثل لفة بيتا (β-Turn).

وتتواجد قليلة وحدات التسكر على سطح الخلية الخارجي , محددة لهويتها وسلوكها ومميزة لها عن غيرها من الخلايا. فهي كبصمة الإصبع للخلية وذات وظائف بنائية و/أو تنظيمية عديدة . وتلعب دورا هاما وأساسيا في الاتصال والتداخل الخلوي. إذ تلعب دور المستقبلات لكثير من المؤثرات

(الإشارات) الكيميائية والفيزيائية .

فعلى سبيل المثال تعزى مجموعات الدم (A, B , O) إلى فرق في بناء لقليل التسكر مرتبط مع الليبيدات أو مع أحد البروتينات المتواجدة في غشاء كرات الدم الحمراء . والتي تميز كأجسام غريبة عند تواجدها في دم الجسم المستقبل غير المتواجدة فيه .

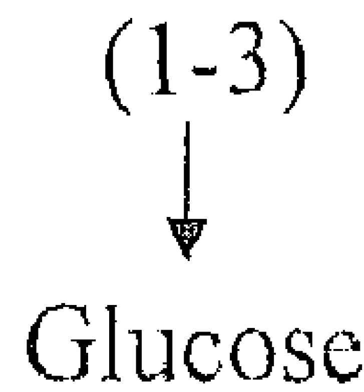


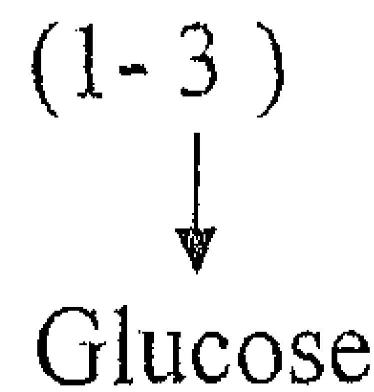
حيث Glc و Gal و NAG و NAGal تعني الجلوكوز والجلكتوز وخلات الجلوكوز الأميني و خلات الجلكتوز الأميني على التوالي .

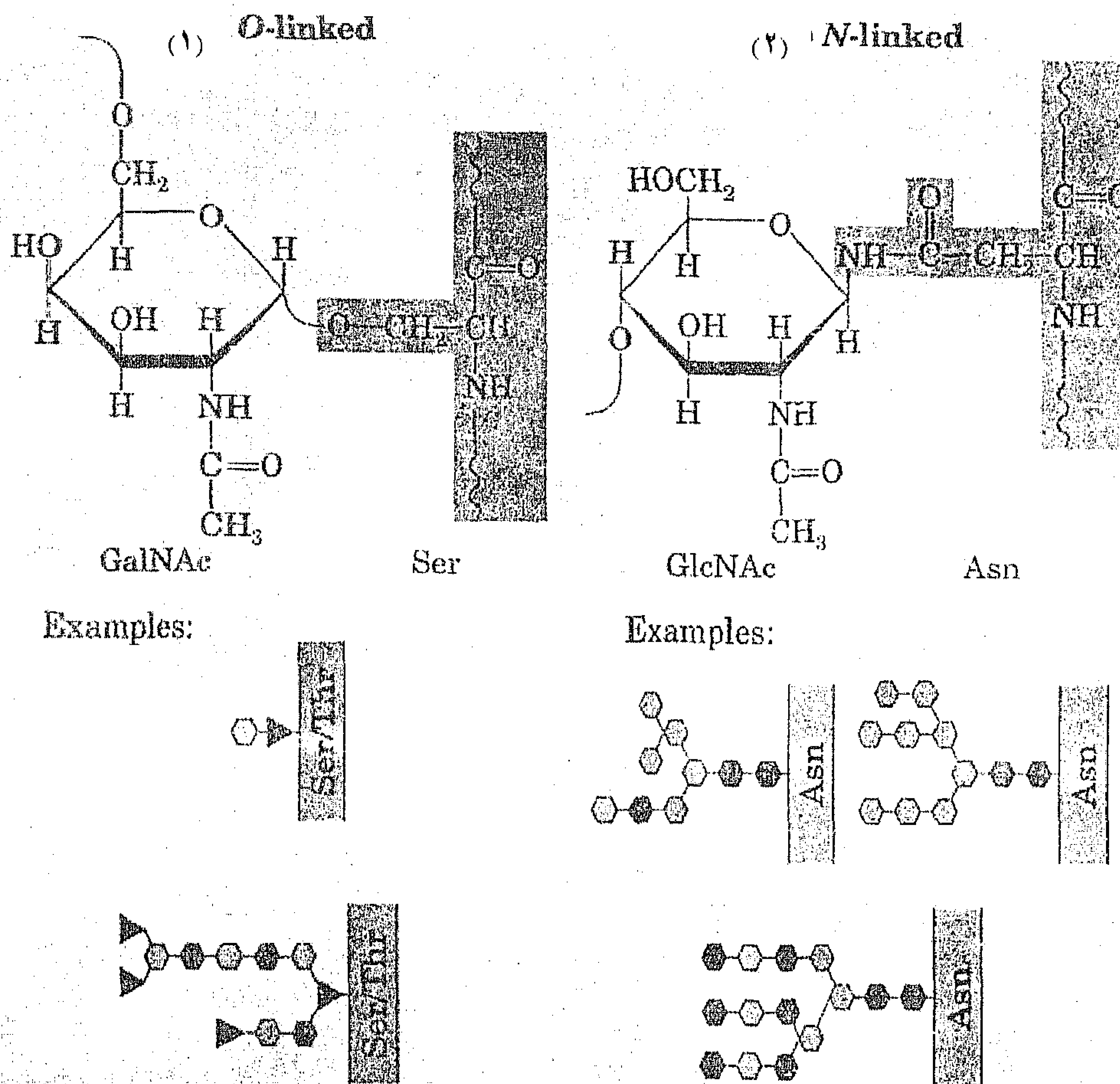
وتتواجد قليلـــــــــة التسكر أيضا بكثرة في الطبيعة متحدة مع بروتينات الإفراز والتصدير خارج الخلية كما في حصائر الكثير من الأنسجة الحيوانية وأسطح الخلايا الحيوانية الخارجية .وتتواجد كمجموعات مكملة لعمل العديد من الإنزيمات والبروتينات .

ومــــن وظائفهــــا البيولوجيـــة في النباتات هو عملها كهرمونـــــات نباتيـــة (الأوكسينـــــات). وأول المــركبات الذي تم اكتشافه هو السكرايد السبـــــاعي Oligosaccharin or Heptasaccharide (الجلـــــــــوكوزايـــــد السباعي Heptaglucoside) والمتكون من سلسلة من سكرايد خماسي Pentaglucoside ذي الروابط بيتا 1−6 الجليكوزيدية مع وجود جزيئين من الجلوكوز مرتبطة براوبط بيتا 1−3 الجليكوزيدية لكل من السكر الثاني والرابع في السلسلة. ونقاط التشعب هذه ذات قيمة في تحديد الوظيفة. وأي تغيير في البناء يفقد المركب وظيفته الهرمونية.

Glucose (1- 6) Glucose (1-6) Glucose (1- 6) Glucose (1- 6) Glucose

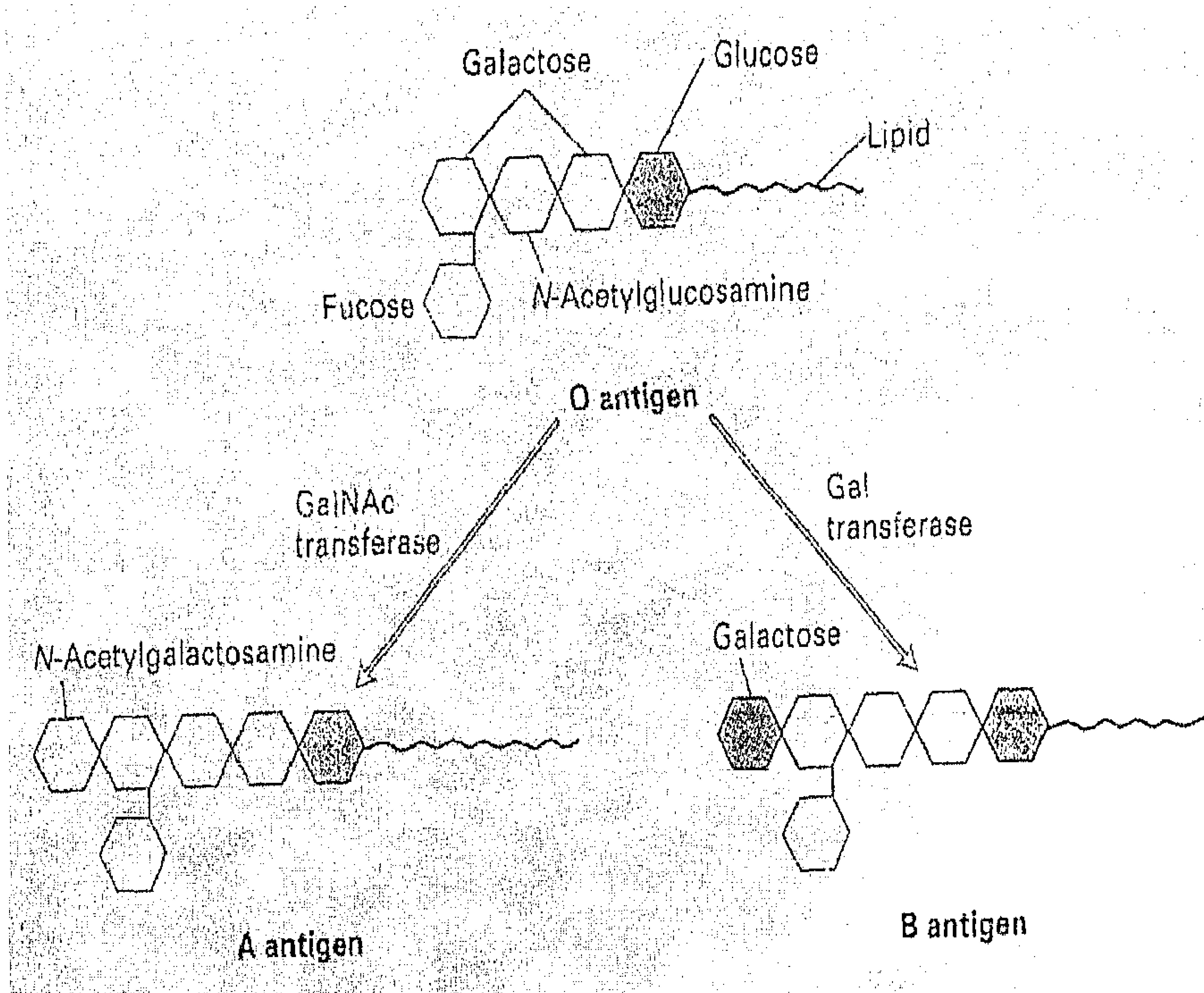






رسم (٣,١٧) البروتينات الكربوهيدراتية Glycoproteins

ترتبط قليلة التسكر مع البروتينات بطريقتين ١- رابطة جليكوزيدية أكسجينية O-Glycosidic Bond وتعرف بالبروتينات المرتبطة برابطة جليكوزيدية أكسجينية O-linked Glycoproteins . ويتم الارتباط مع مجموعة الهيدروكسيل لباقي الحامض الأميني سيرين Serine(Ser) أو ثريونين Threonine(Thr) غالبا . ٢-رابطة جليكوزيدية نيتروجينية N-Glycosidic Bond وتعرف بالبروتينات المرتبطة برابطة جليكوزيدية نيتروجينية N-linked Glycoproteins . ويتم الارتباط مع نيتروجين مجموعة الأميد لباقي الحامض الأميني اسبارجين Aspargine (Asn). والجزيء المرتبط مباشرة مع البروتين هو خلات الجلوكوز الأميني N-Acetyl Glucose Amine (GlcNAc=NAG) للنوع النيتروجيني N-Linked أو خلات الجلكتوز الأميني N-Acetyl Galactose Amine (GlcNAc=NAG) للنوع الأكسجيني O-Linked . وقليلة التسكر متباينة البناء من حيث التكوين من السكريات ومشتقاتها ونوع الروابط الجليكوزيدية . (Lehninger)



رسم (٣,١٨) قليلة التسكر المسببة لتنوع الدم **ABO**.

قليلة التسكر التي تحدد نوع الدم في الإنسان تعتبر أجسام غريبة Antigens في عمليات نقل الدم للشخص المستقبل للدم . وهي مرتبطة إلى بروتين Glycoprotein أو جزيء سيراميد Glycolipid في الغشاء البلازمي لكرات الدم الحمراء . وهي على ثلاثة أنواع . ويمتلك كل شخص أحد هذه الأجسام الغريبة Antigens وبوجود إنزيم متخصص وهو ناقل خلات الجلكتوز الأميني N-Acetyl Galactosyl Amine Transferase , يصنـــع الجســـم الغريـــب نـــوع A مـــن النوع O بإضافة الوحدة خلات جلكتوز الأمينــــي (N-Acetyl galactose Amine (GalNAc. وهذا الإنزيم موجود في الأفراد ذوي الدم من نوع A . و بوجود إنزيم متخصص آخر وهو ناقل الجلكتوز Galactosyl Transfease , يصنع الجسم الغريب نوع B من النوع O بإضافة وحدة الجلكتوز (Galactose (Gal . وهذا الإنزيم موجود في الأفراد ذوي الدم من نوع B. والأفراد ذوي الدم من نوع O تفتقر لأي من الإنزيمين . ويمتلك الفرد ذو الدم من نوع AB كلا الإنزيمين معا . (Lodish 2000)

واللوحة المبينة أدناه تلخص نوع الدم والجسم الغريب المتواجد على سطح كرات الدم الحمراء ونوع الأجسام المضادة Antibodies التي قد تتواجد في سيرم نفس الفرد ونوع الدم الممكن استقباله لهذا الفرد .

نوع الدم	الجسم الغريب على سطح كرات الدم الحمراء	المضاد الحيوي في سيرم الدم	نوع الدم الممكن استقباله
A	A	Anti-B	A + O
B	B	Anti A	B + O
AB	A + B	–	جميعها
O	–	Anti A+ Anti B	O

الكربوهيدرات عديدة وحدات التسكر :

تتكون عديدة وحدات التسكر (Polysaccahrides) من مئات إلى آلاف من وحدات البناء الأولية (أحادية التسكر) والمرتبطة معا بأنواع مختلفة من الروابط الجليكوزيدية . وهي مركبات كبيرة ذات كتلة قد تصل إلى الملايين من وحدات دالتون Daltons. وتدعى جليكان للدلالة على طبيعتها الكربوهيدراتية أو جلوكان Glucan للدلالة على أن وحدات البناء هي الجلوكوز أو أحد مشتقاته .

وقــــد يكـــــون عديد التسكــر متماثل وحدات البنـــــاء (Homo Polysaccahrides) أو مختلف وحدات البناء (Hetero Polysaccahrides) . وقد يكون عديد التسكر متماثل الروابط أو متنوع الروابط الجليكوزيدية . وقد يكون عديد التسكر ذا سلسلة مستقيمة أو متشعبة. ويعزى التنوع في هذه المركبات إلى نوع وعدد وحدات البناء ونوع الروابط الجليكوزيدية .

وتلعب عديدة التسكر من الكربوهيدرات دورين أساسين هامين في النظام البيولوجي :

1- دور تخزين ونقل الطاقة الزائدة عن حاجة الخلية ومصدر لها عند الحاجة . فهي مواد ذات قيمة غذائية وكمخزون للطاقة الكيميائية . فمثلا النشا والجليكوجين ذات مخزون غذائي هام . فيتحلل النشا في النباتات والجليكوجين في الحيوانات إلى مكوناتها من الجلوكوز بفعل إنزيمات متخصصة حيث تدعو الحاجة لتستخدم كمصدر طاقة ومصدر لذرات الكربون في صناعة مواد أخرى .ويصنع النشا والجليكوجين عند تواجد فائض من الطاقة عن حاجة الخلية . ويتواجد في هذا النوع من الكربوهيدرات الروابط الجليكوزيدية نوع ألفا . وتكسب الروابط الجليكوزيدية نوع ألفا الجزيء عديد الوحدات المقدرة على التواجد في شكل حلزوني وعمل جزيئات متشعبة لتصبح أكثر تماسكا وتراصا مكونة تجمعات حبيبية كما في النشا والجليكوجين .

2- دور البناء حيث تعمل كعناصر بناء رئيسية لكثير من المكونات الخلوية ذات الدور الداعم والحامي للخلية وخاصة النباتية . ومن الأمثلة الأكثر وضوحاً دور السليولوز في جدار الخلايا النباتية حيث يشكل ما يقارب 80% من الوزن الجاف للخلية. ودور الكيتين في الغلاف الصلب الخارجي المغلف لكثير من القشريات وعديدة الأرجل والعناكب والحشرات . ودور كربوهيدرات السكريات الأمينية في حصائر الأنسجة الحيوانية الخارجية . ويتواجد في هذا النوع من الكربوهيدرات الروابط الجليكوزيدية نوع بيتا التي تبقي الجزيء مستقيما . وتمكنه من عمل تجمعات مع جزيئات أخرى بالترتيب المتوازي جنبا إلى جنب مكونة أليافا ذات متانة وقوة لتقوم بوظيفة البناء الداعمة والحامية للخلية.

ولقد تم توضيح دور وبناء الكربوهيدرات متأخراً عن تلك للبروتينات والأحماض النووية وذلك لدورها السلبي Passive أو لغياب نشاطها

البيولوجي الواضح ولتنوعها حجماً وتكويناً ولغياب دور العوامل الوراثية المباشر في تصنيعها. هذا بالإضافة لغياب طرق كشف وتحليل دقيقة لنشاطها البيولوجي. وتتكون عديدة وحدات التسكر مع غياب مصدر معلوماتي مباشر في ترتيب وحدات بنائها.

وسنستعرض بإيجاز البناء الكيميائي ودور أهم أنواع عديدة التسكر.

الكربوهيدرات ذات القيمة الغذائية :

وجميعها متماثلة وحدات البناء Homopolymers .

النشا :

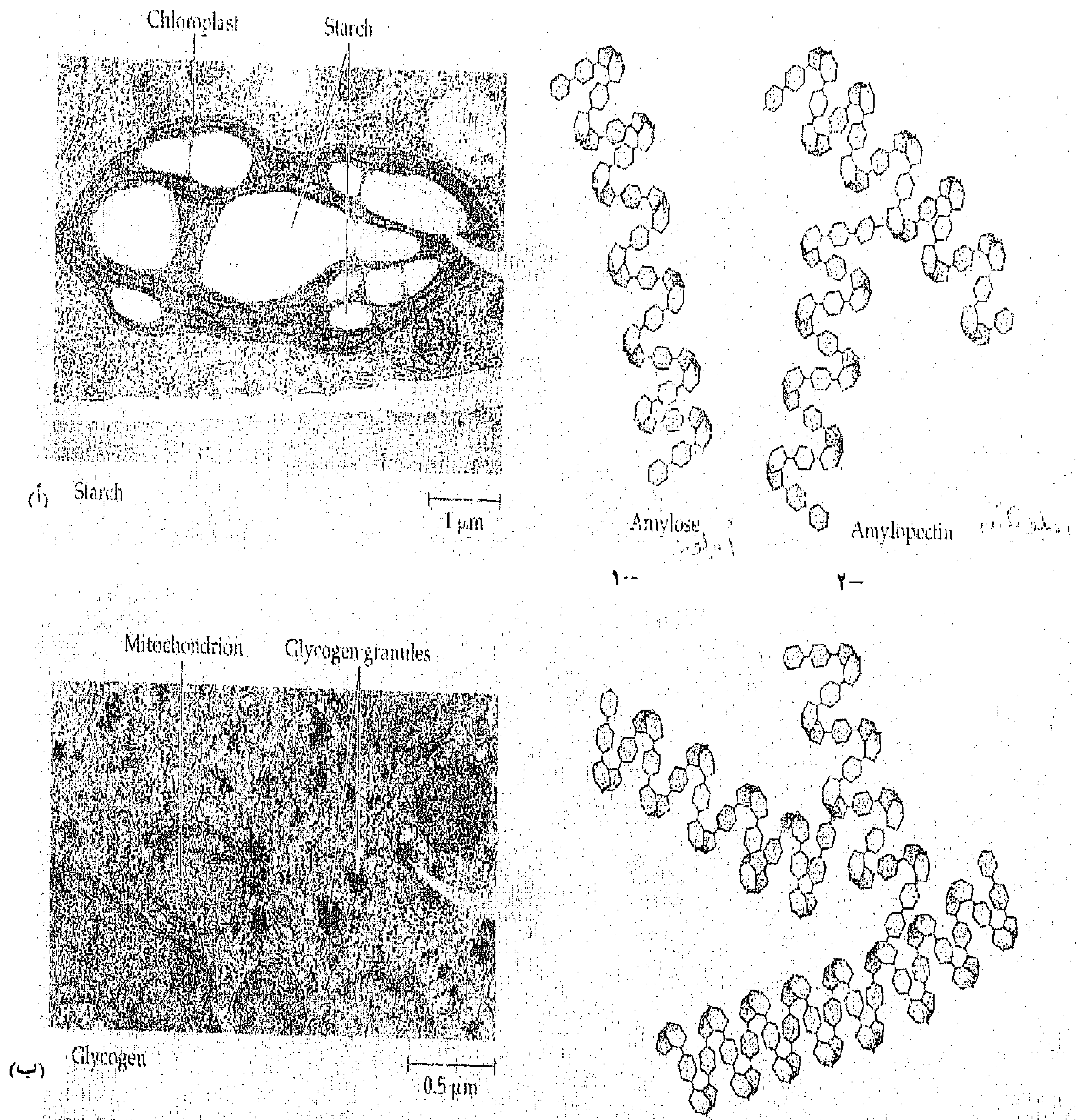
النشا هو عديد وحدات البناء من الجلوكوز ألفا – D . ويعتبر النشا بنكا لتخزين جزيئات السكر القابلة للاستخدام وقت الحاجة في الخلايا النباتية حيث يمكن تحليله إلى وحدات بنائه بفعل إنزيمات الأميليزات Amylases . ويخزن النشا على شكل حبيبات نشوية في البلاستيدات الخضراء والتي تعرف بالبلاستيدات النشوية (الأميلوبلاستيدات Amyloplasts) . وتكثر حبيبات النشا في الحبوب (القمح والذرة والرز) ودرنات البطاطا .

والنشا كيميائيا هو خليط لنوعين من المركبات الكبيرة : النوع الأول هو الأميلوز Amylose ذو الوحدات المرتبطة معا بنوع واحد من الروابط الجليكوزيدية وهي ألفا 1–4. ولهذا فهو جزيء غير متشعب. وفي الوسط المائي يأخذ الشكل الحلزوني (اللولبي) . والنوع الثاني هو الأميلوبكتين Amylopectin ذو النوعين من الروابط الجليكوزيدية وهي ألفا 1–4 وألفا 1–6. ولهذا فهو جزيء متشعب. ويفوق عدد الروابط ألفا 1–4 الروابط ألفا 1–6 بما يقارب 20–25 ضعفاً. بمعنى أن هناك رابطة واحدة من النوع ألفا 1–6 لكل 20–25 رابطة من النوع ألفا 1–4 . وهذا يعني وجود بعض وحدات البناء

يقارب 20-25 ضعفاً. بمعنى أن هناك رابطة واحدة من النوع ألفا 1-6 لكل 20-25 رابطة من النوع ألفا 1-4 . وهذا يعني وجود بعض وحدات البناء مرتبطة إلى ثلاث وحدات بالجوار ممثلة لنقاط التشعب في الجزيء .

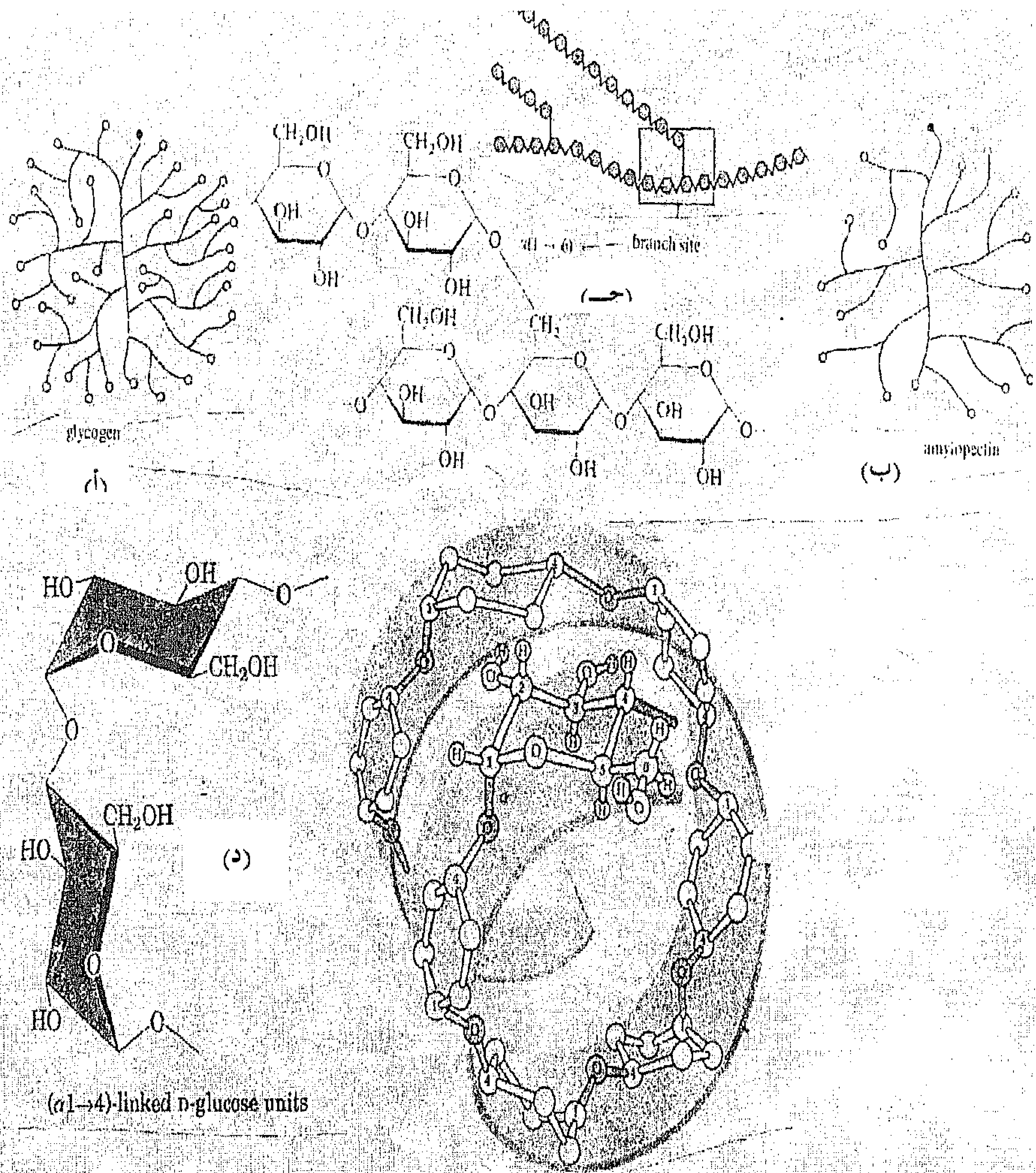
الجليكوجين :

يعرف الجليكوجين بالنشا الحيواني لتماثله مع الأميلوبكتين في البناء الكيميائي والوظائف باستثناء أنه أكثر تشعبا من جزيء الأميلوبكتين . فيتواجد في الجليكوجين رابطة ألفا 1-6 جليكوزيدية لكل 10-13 رابطة ألفا 1-4 جليكوزيدية. والجليكوجين ذو وظيفة تخزين للطاقة الزائدة عن حاجة الخلية الحيوانية. فهو مخزون من جزيئات الجلوكوز القابلة للتحرر وقت الحاجة بفعل إنزيمات متخصصة . ويخزن الجليكوجين في جميع خلايا الجسم وخاصة في خلايا الكبد والعضلات .



رسم (٣,١٩) عديدة التسكر ذات القيمة الغذائية

أ- النشا Starch ب-الجليكوجين Glycogen . تتكون هذه الأمثلة بالكامل من الجلوكوز- ألفا نوع D كوحدة بناء والتي مثلت هنا بأشكال سداسية الأضلع . وتكون السلاسل المستقيمة في كل من النشا والجليكوجين أشكال حلزونية . وهناك نوعين من النشا كيميائيا وهما ١-الأميلوز Amylose (غير المتشعب) ٢-الأميلوبكتين Amylopectin (المتشعب). وحبيبات النشـــا أليبضاوية الشكل في الصورة لمجهر إلكتروني نـــافذ (Transmission Electron Microscope TEM) متواجدة في داخل البلاستيدات الخضراء Chloroplast لخلية نباتية . والجليكوجين أكثر تشعبا من الأميلوبكتين . وتخزن الخلايا الحيوانية الجليكوجين على شكل تجمعات كثيفة من الحبيبات في خلايا الكبد والعضلات . ويحرر تحليل الجليكوجين والنشا جزيئات السكر من مخزونها . (Campbell 1993)



رسم (٣,٢٠) الرابطة ألفا ١-٦ و ألفا ١-٤ .

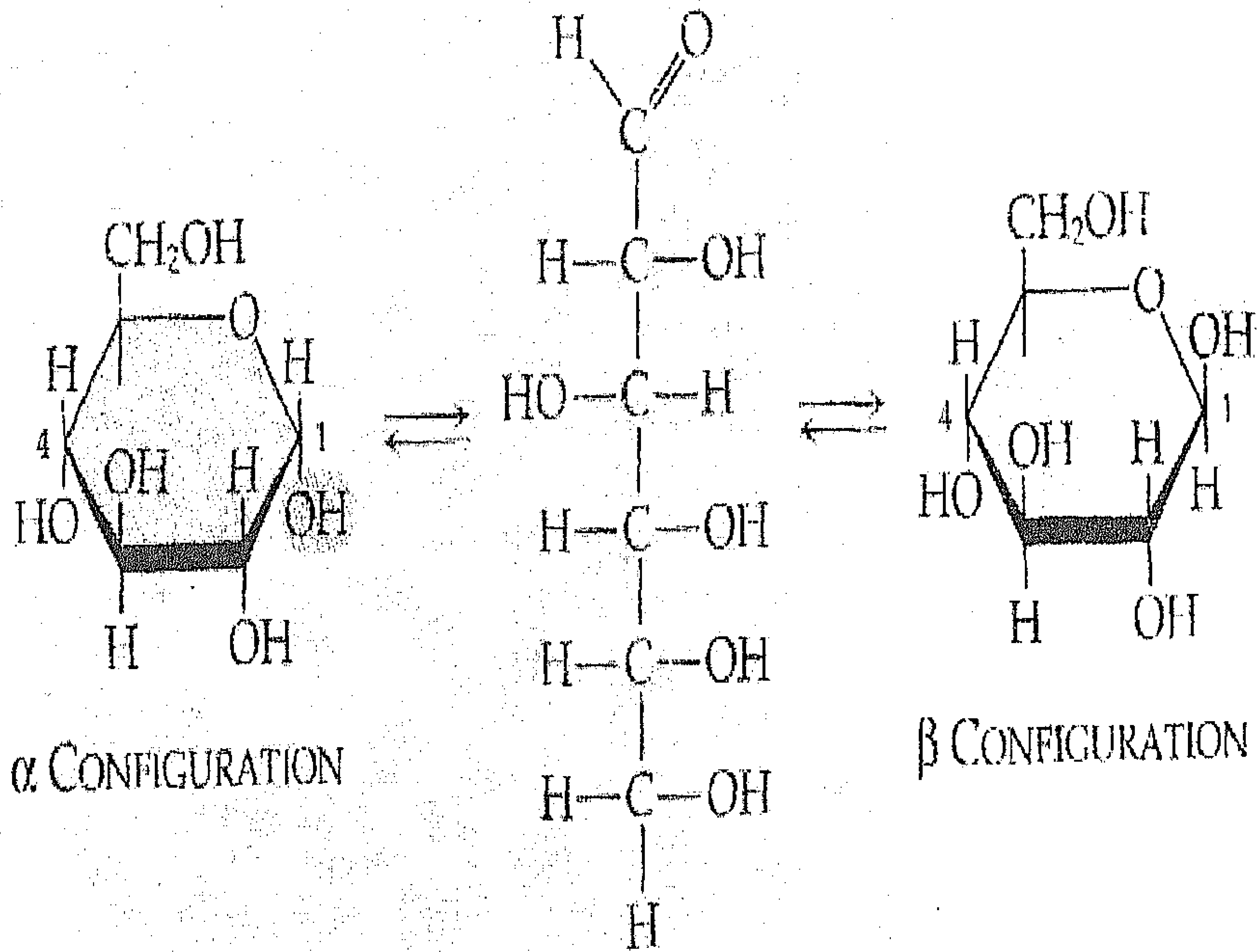
مبين مخطط لجزيء أ- جليكوجين ب- أميلوبكتين والروابط ج- ألفا ١-٦ د- ألفا ١-٤ . يوضح الرسم نقاط التشعب ودرجة تشعب كل من جزيء الجليكوجين والأميلوبكتين . وتتواجد الرابطة ألفا ١-٦ عند التقاء أي خطين في الرسم . ويتضح من الرسم أن الجليكوجين اكثر تشعبا من الأميلوبكتين . وفي كل خط وحدات الجلوكوز مرتبطة معا بالرابطة ألفا ١-٤ . وهناك نهاية واحدة تمثل الطرف المختزل وباقي النهايات تمثل أطرافاً غير مختزلة . ويعزى الشكل الحلزوني لسلاسل الأميلوز (الجزء المستقيم من الجزيء) للرابطة ألفا ١-٤ وعمل الروابط الهيدروجينية المثبتة . (Lehninger2000 and Bohinski1987) .

كربوهيدرات البناء والدعم والحماية :

هذا النوع من الكربوهيدرات إما متماثل وحدات البناء Homopolymer مثل السليلوز والكيتين أو مختلف وحدات البناء Heteropolymers مثل كربوهيدرات السكريات الأمينية (Glycosamino Glycans =GAG's) . ومن أهمها نذكر :

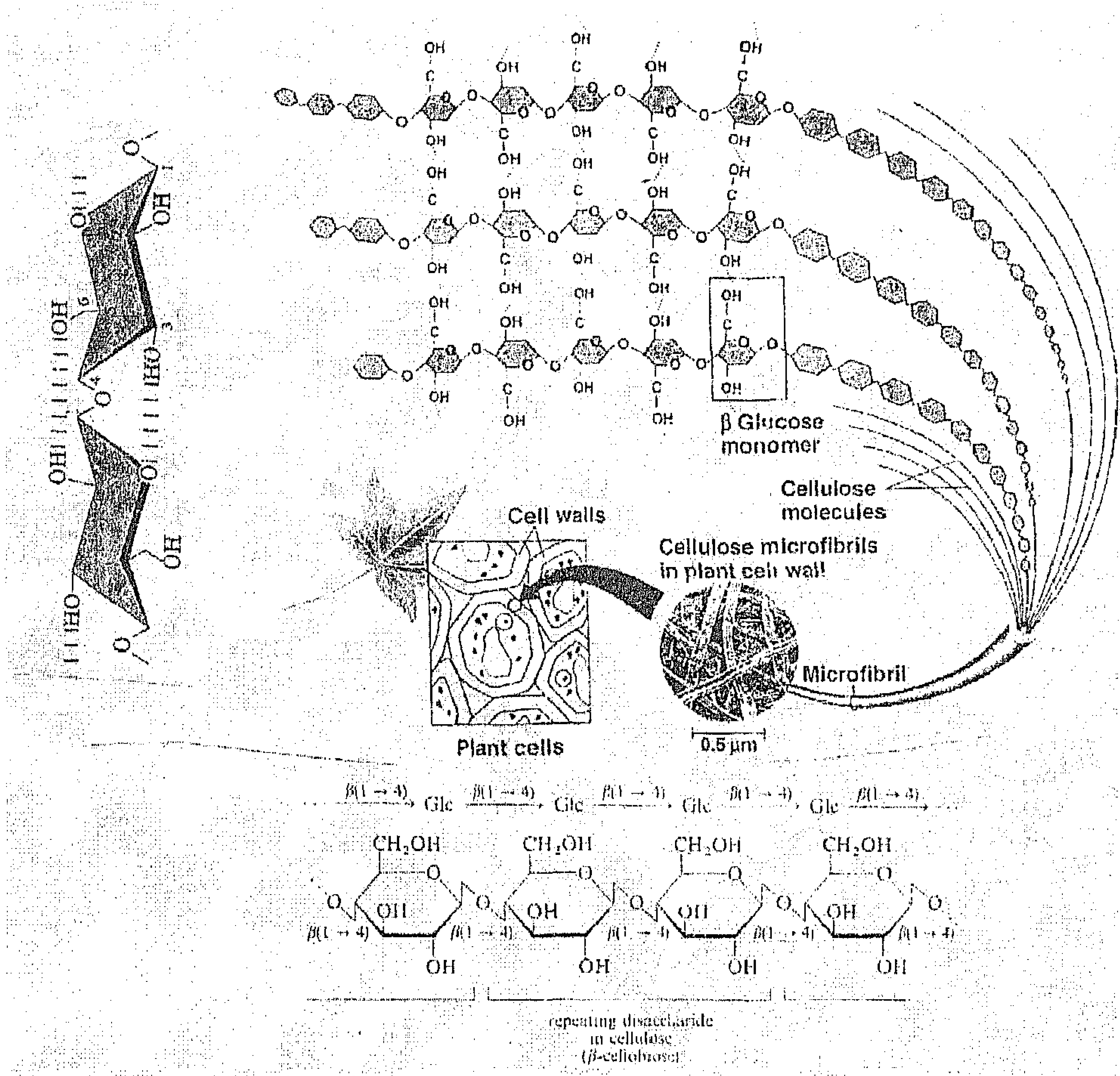
السليلوز :

يتواجد السليلوز كمادة بناء أساسية في جدار الخلايا النباتية وفي ألياف القطن والكتان والكثير من الألياف النباتية . فهو المكون الأساسي لجدار الخلايا النباتية . ويقدر ما تصنعه النباتات والخلايا الممثلة للضوء من السليلوز كل عام بحوالي 10^{11} طن .ويعتبر السليلوز اكثر المركبات العضوية انتشاراً في الطبيعة . والسليلوز عديد التسكر متماثل وحدات البناء من السللوبيوز و/ أو الجلوكوز نوع بيتا-D والمرتبطة معا بالرابطة الجليكوزيدية نوع بيتا 1-4 . ولهذا يسمي بيتا جلوكان β- Glucan . والسليولوز ذو سلسلة مستقيمة لتواجد نوع واحد فقط من الروابط الجليكوزيدية. وهو غير قادر على تكوين الشكل الحلزوني في الوسط المائي . فسلاسل جزيئات السليلوز ممتدة ومرتبة جنبا إلى جنب بالتوازي. وهذا يمكنها من عمل عدد كبير من الروابط الهيدروجينية بين هذه السلاسل وتكوين لييفات السليلوز الدقيقة Microfibrils . وترتبط تجمعات من لييفات السليولوز معاً بدورها بروابط هيدروجينية عديدة مكونة ألياف السليولوز القوية .



رسم (٣,٢١) مقارنة بين الجلوكوز بيتا وألفا

يتواجد سكر الجلوكوز في الوسط المائي بشكل حلقي . وهناك نوعان من البناء الحلقي لجزيء الجلوكوز . أحدهما يعرف بالنوع بيتا والآخر بالنوع ألفا . وهذان البناءان قادران على التحول فيما بينهما ببطء شديد وفقط عندما يكون السكر منفردا (ويمكن إسراع التحول بفعل الإنزيم Mutarotase) . ولكن هذا التحول غير ممكن لجزيئات السكر المرتبطة بروابط جليكوزيدية . والاختلاف بينهما هو في اتجاه مجموعة الهيدروكسيل المرتبطة بذرة الكربون رقم (١) لجزيء السكر . والنوع الحلقي – ألفا هو وحدة بناء النشا (والجليكوجين) والنوع الحلقي – بيتا هو وحدة بناء السليولوز .



رسم (٣,٢٢) السليلوز وجدار الخلية النباتية :

السليولوز عديد التسكر من وحدات الجلوكوز نوع بيتا D (Beta-D- Glucose) اوحدات السيللوبيوز نوع بيتا والمرتبطة بنوع واحد من الروابط وهي بيتا ١-٤ . والرابطة الجليكوزيدية – بيتا تسمح بتكوين روابط هيدروجينية بين جزيئات الجلوكوز المتجاورة في نفس السلسلة وتمنع التفافها وتكوين الشكل الحلزوني . ويسمح ترتيبها بالتوازي جنبا الى جنب لعمل المزيد من الروابط الهيدروجينية بين مجموعات الهيدروكسيل القطبية البارزة من جوانب هذه السلاسل . ولهذا فجزيء السليلوز مستقيم وغير متشعب . وما يقارب ٨٠ جزئياً من السليلوز تتحد معا لتكون لييفات دقيقة Microfibrils . وعدد من هذه اللييفات تتداخل ملتوية معا Twisted لتكوين خيوط من ألياف السليلوز Fibrils . وفي بعض الخلايا تتجمع وتتلولب هذه الألياف لتكوين الألياف الكبيرة Macrofibrils والتي تعتبر بقوة خيوط المعادن من نفس السمك .وتبين صور المجهر الإلكتروني النافذ (TEM) هذه الألياف من جدار الخلية النباتية .

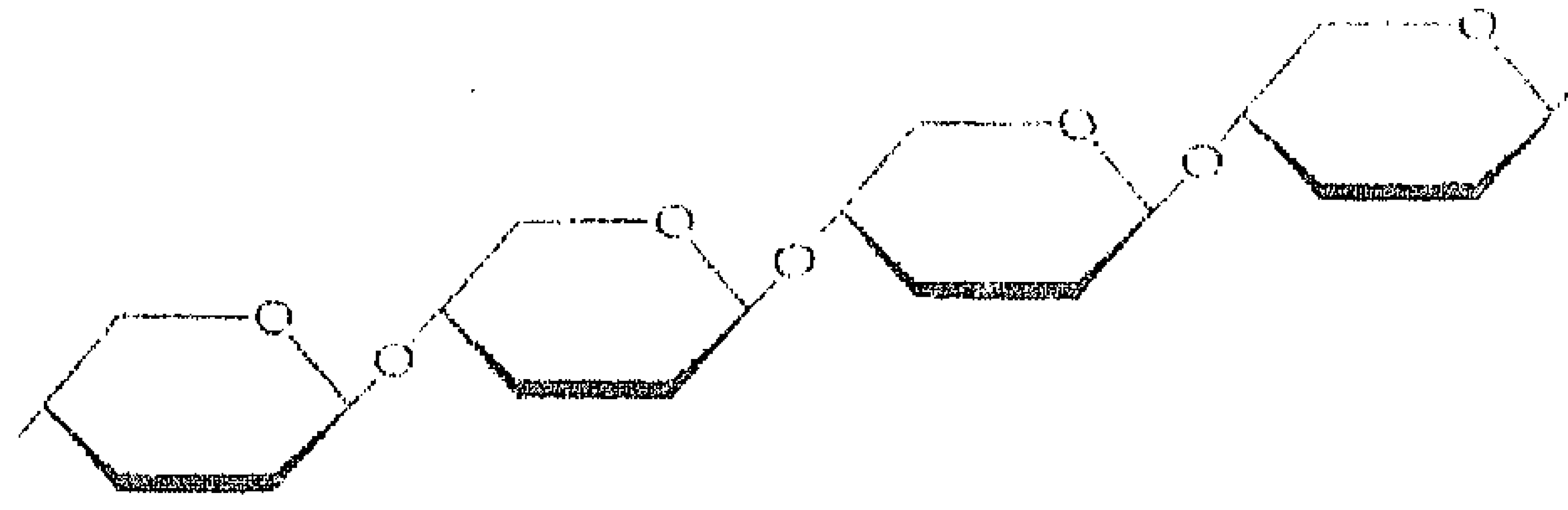
والسليولوز ليس ذا قيمة غذائية لمعظم الكائنات الحية باستثناء بعض البكتيريا المحللة للسليولوز .فهي قادرة على إفراز إنزيم محلل السليولوز (سليوليزCellulase). وهذه البكتيريا متواجدة في المعدة الرابعة للحيوانات المجترة (Ruminants)الآكلة للمواد السليولوزية كالأبقار والجمال وباقي المواشي. وكما تتواجد أيضا في معدة الكثير من الحشرات والعث والقوارض والنمل الأبيض والتي تعمل على تحليل الملابس القطنية المكونة من ألياف السليلوز وتتكاثر فيما بينها . وتعمل هذه البكتيريا على تحليل السليولوز إلى وحدات بنائه الأولية مستخدمة لها كمصدر طاقة. كما تعمل على توفير هذا المصدر من الطاقة للحيوان العائل . وبعض الفطريات قادرة على إفراز إنزيم السليوليز لذا تعتبر هذه الفطريات بالمحللاتDecomposers. وهي تعيش على المواد العضوية السليلوزية.

إن امتلاك عدد قليل من الكائنات الحية للإنزيم محلل السليلوز (سليوليز cellulase) مائيا أو غياب الإنزيمات الهاضمة للسليلوز في النظام البيئي البيولوجي جعلت منه أكثر المواد العضوية تواجدا في الطبيعة .

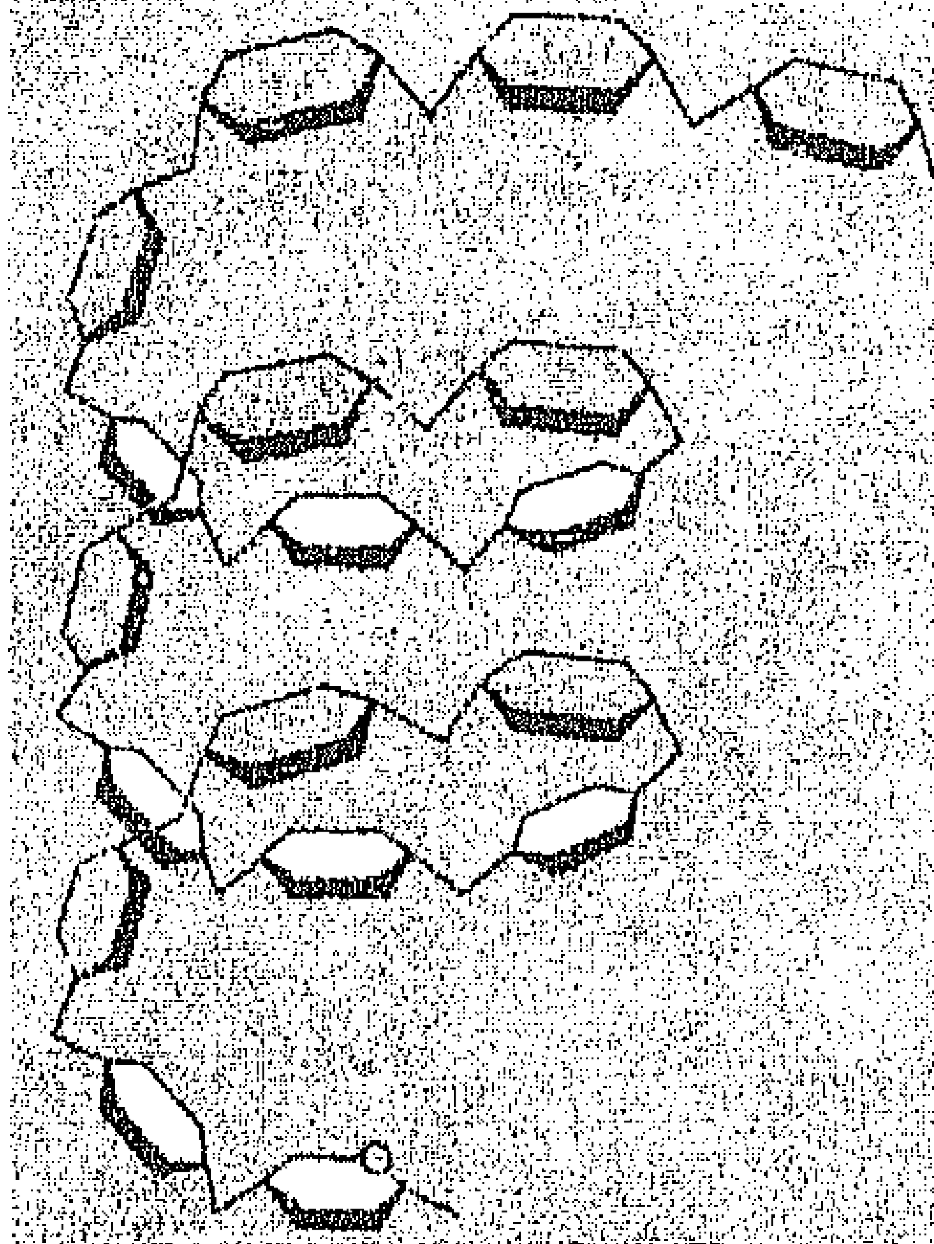
ويصنع السليلوز في معقد جولجي ويفرز خارج الخلية بالإفراز الخلوي (Exocytosis)

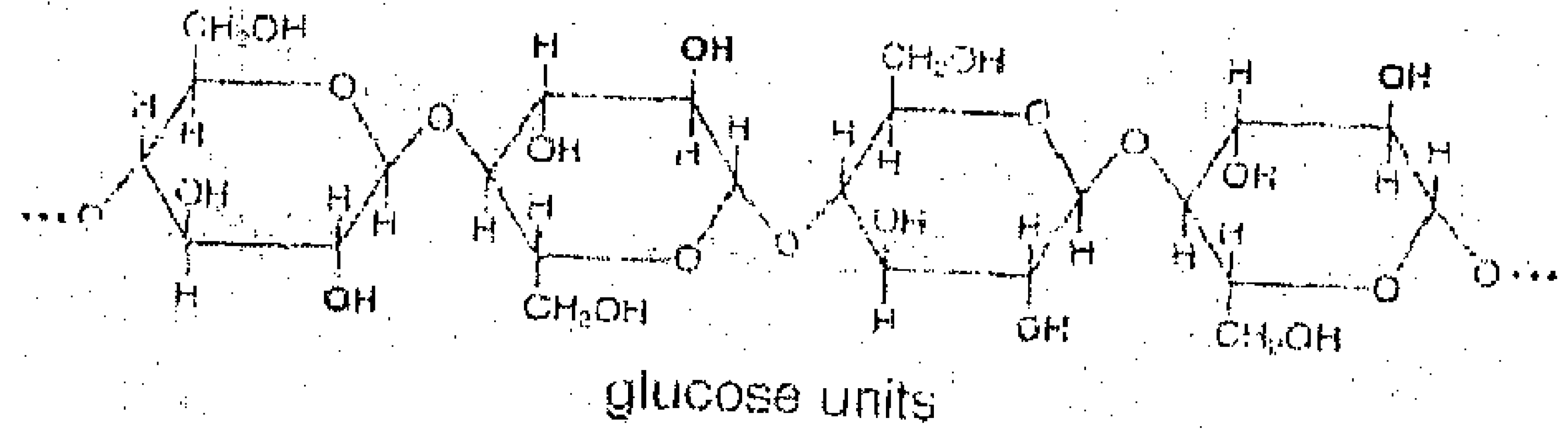
صحيح أن السليلوز لا يعتبر مادة غذائية للإنسان إلا أن تناوله مع الغذاء ذو وظائف فسيولوجية هامة . فألياف السليلوز تشجع القناة الهضمية على إفراز المخاط Mucus وعلى تنشيط الحركة الدودية للأمعاء. وهذا بدوره يسهل مرور المواد الغذائية المهضومة خلال القناة الهضمية .

ولا يذوب السليولوز في الماء على الرغم من قطبيته العالية وذلك لكبر حجم جزيئاته (Macromolecule). ولكنه قابل للتميأ بنسبة عالية (Hydration) عند وجوده في وسط مائي.

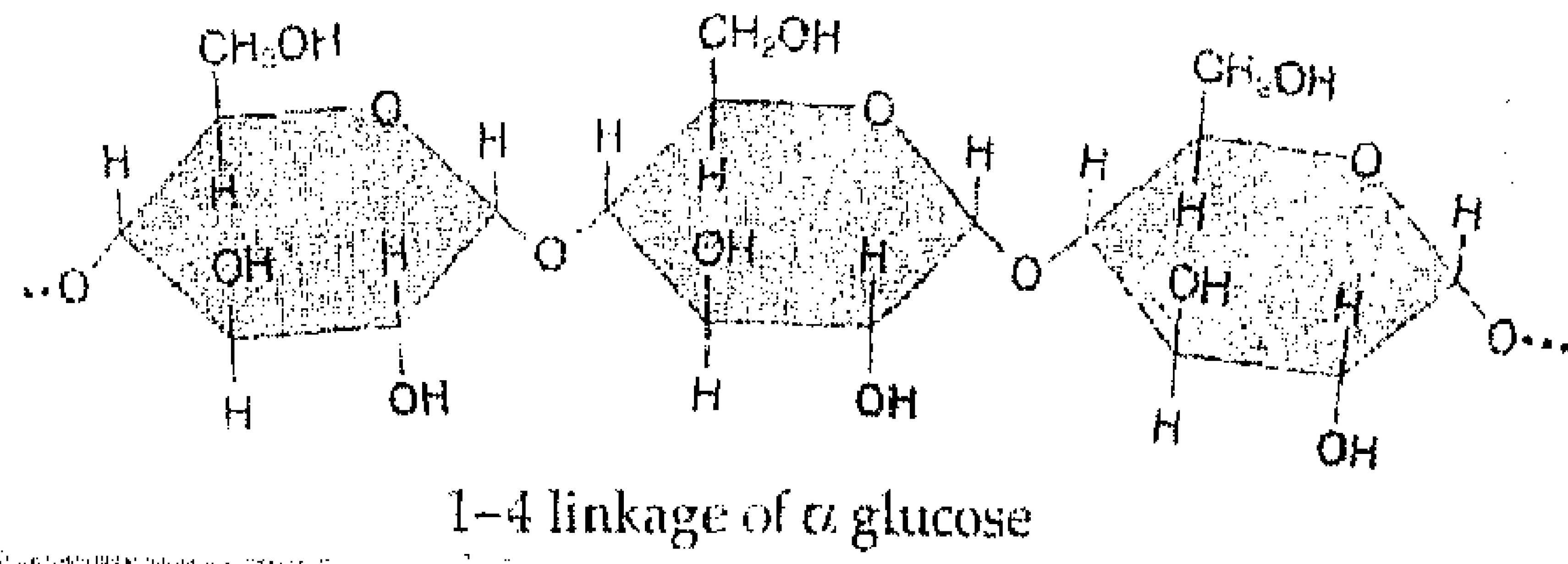


(c) Cellulose: 1-4 linkage of β glucose

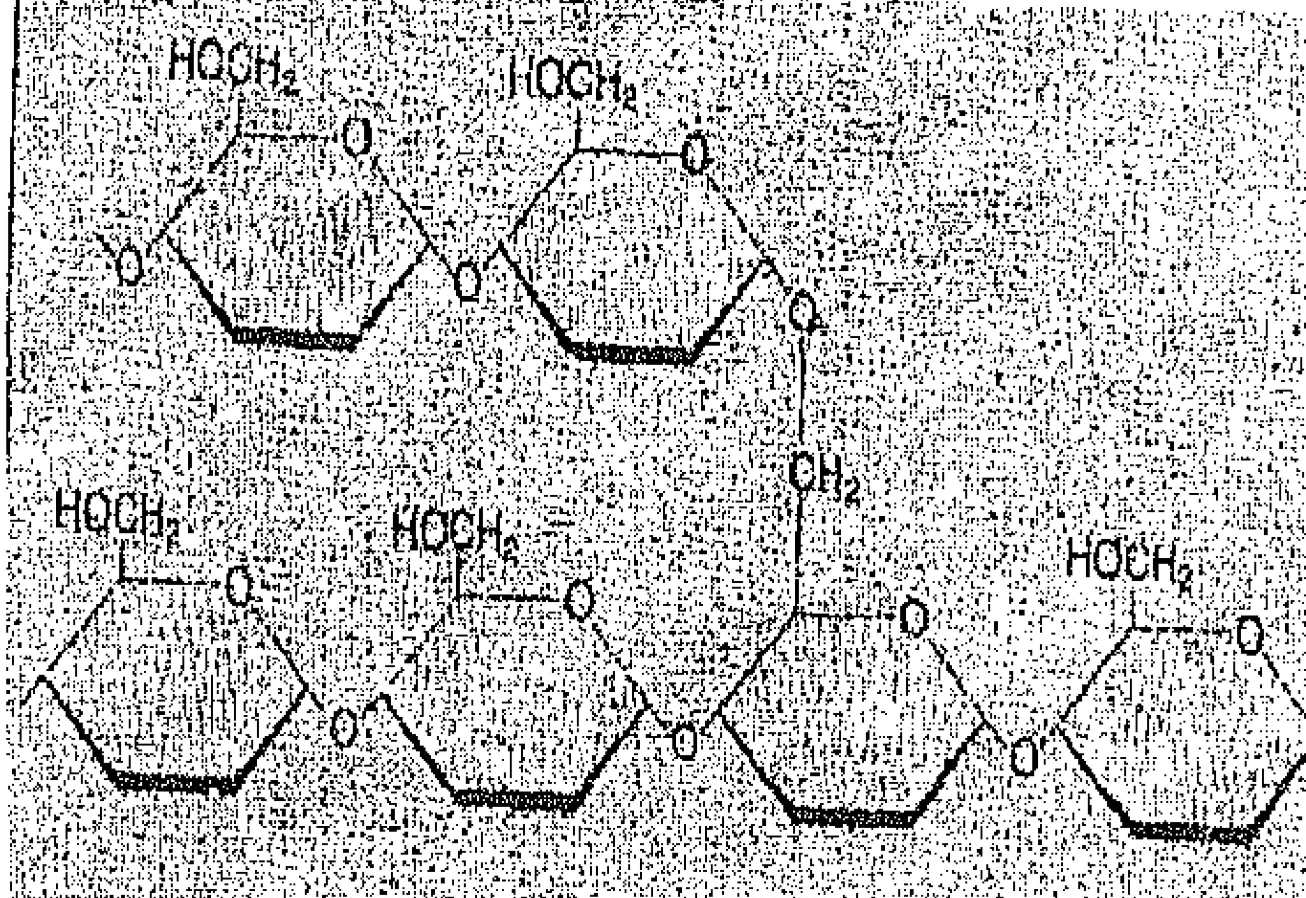


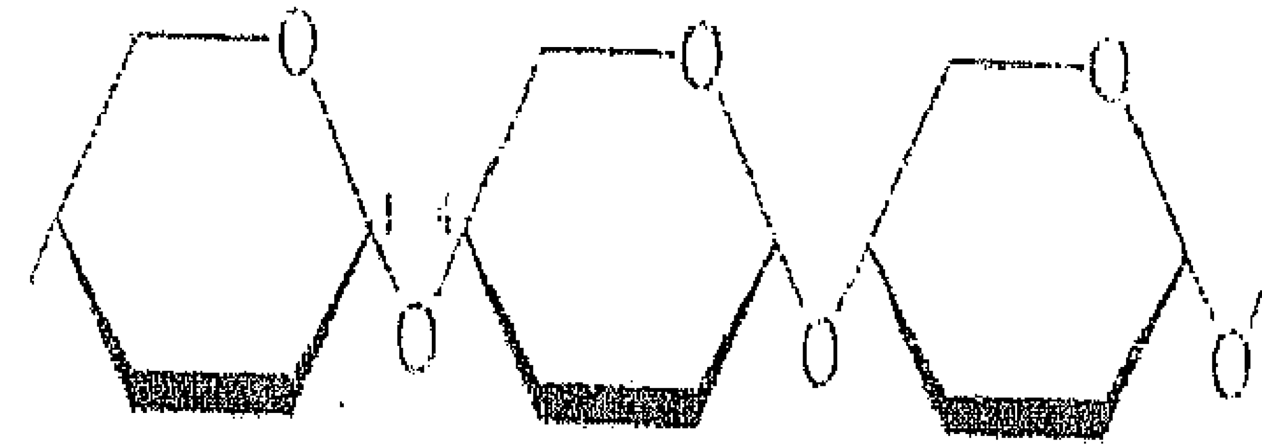


Cellulose 1-4 Linkage of glucose



1-4 linkage of α glucose





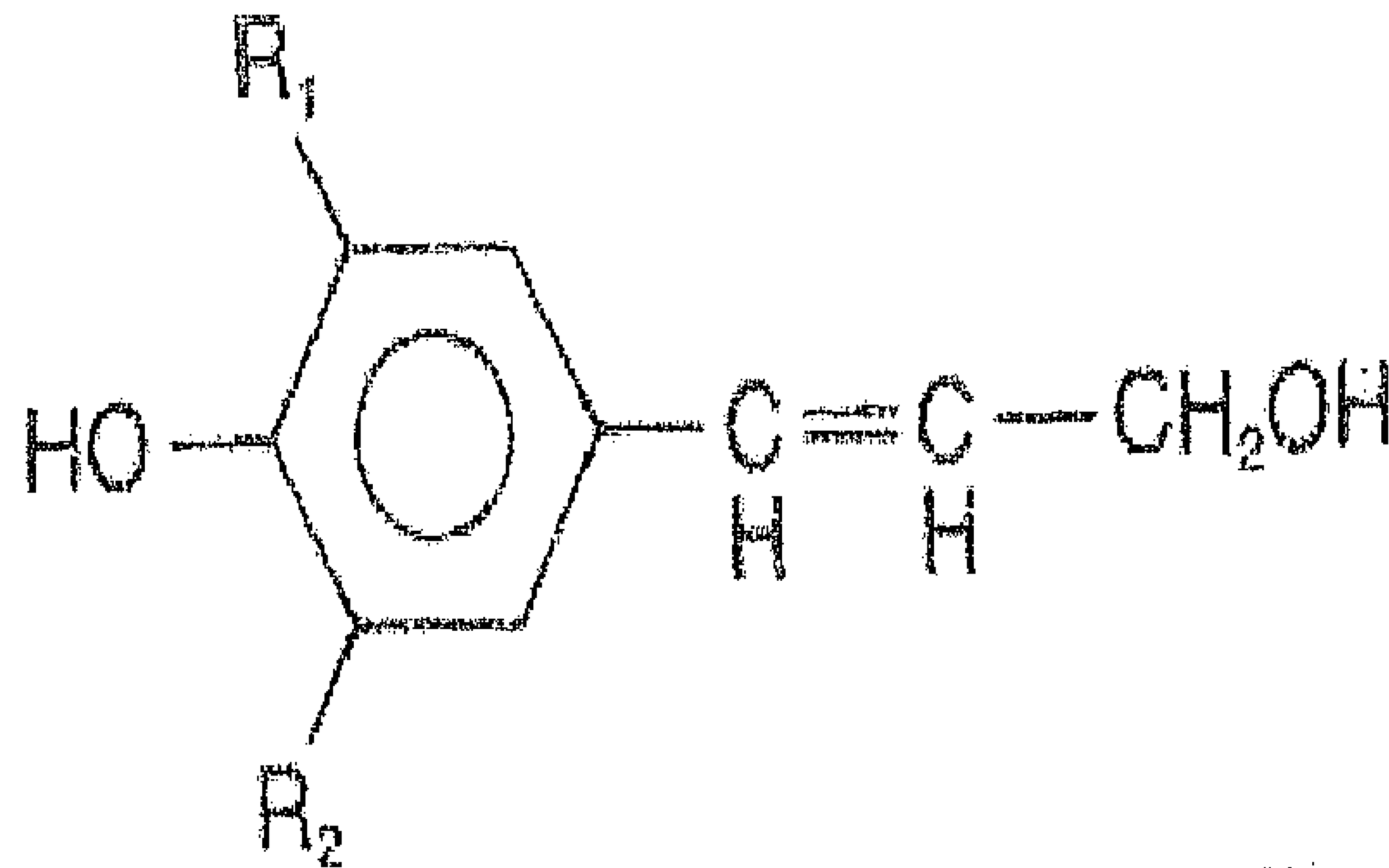
رسم (٣,٢٣) مقارنة بين الأميلوز والأميلوبكتين والجليكوجين والسليولوز

الرابطة الجليكوزيدية لوحدات البناء في ١- السليولوز من النوع بيتا ١-٤ ,ولهذا فهو بناء مستقيم غير متشعب. ٢- الأميلوز هي من النوع ألفا ١-٤ لذا فهو ذو بناء مستقيم . وفي الأميلوبكتين والجليكوجين ، بالإضافة للرابطة ألفا ١-٤ يوجد رابطة جليكوزيدية من النوع ألفا ١-٦ . وتتكون هذه الرابطة نتيجة ارتباط ذرة الكربون رقم (١) لأحد جزيئات السكر مع ذرة الكربون رقم (٦) لجزيء مجاور مسببة تشعب هذه الجزيئات . فهناك عدد قليل من جزيئات السكر المرتبطة مع ثلاث جزيئات في الجوار وتشكل نقاط التشعب . والجليكوجين يحوي عددا أكبر من هذه الروابط . والرابطة الجليكوزيدية من النوع ألفا ١-٤ تسمح بتكوين الشكل الحلزوني في كل من الأميلوز والأميلوبكتين و الجليكوجين .

مكونات الجدار الخلوي غير السليولوزية:

ألياف السليولوز هذه مع مواد أخرى تكون جدار الخلايا النباتية . هذا بالإضافة إلى وجود بروتين الاكستنسين (Extensine). ومن أمثلة هذه المواد غير السليولوزية نذكر:

١- اللجنين Lignin: وهو عديد المواد العطرية الفينولية والمتواجد في الجدار الخلوي الثاني المكون للخشب .وينتج من بلمرة مولدات Precursors لوسائط راديكالية ذات البناء المبين في الرسم .



رسم (٣,٢٤) بناء اللجنين

١- اللجنين مواد ليست عديدة التسكر بل هو مادة بيولوجية بلاستيكية. وتختلف هذه المواد بنوع المجموعات الجانبيـــة R . فمثلا يدعى كحول الكومريل Coumaryl Alcohol عندما تكون $R_1=R_2=H$ ويدعى كحول كونيفريـــــل Coniferyl Alcohol عندما تكون $R_1=H$ و $R_2=OCH_3$ ويدعى كحـــول السينابيـــل Synabyl Alcoholعندما تكون $R_2=OCH_3$ و $R_1=OCH_3$.

2- شبيهات السليولوز Hemicelluloses . وهي مكونة من جلكتوز Galactose (Gal) ومانوز (Mannose (Man وجلوكوز Glucose (Glc) وذات روابط من نوع بيتا 1-4. وهي ذات تشعبات قصيرة (غالبا سكر واحد) مرتبطة إلى بناء مستقيم (عمود فقري) . وهي ذات بناء ثلاثي الأبعاد يمنعها من التجمع وتكوين بناء بلوري .بينما تكون هذه المواد بناءً بلورياً مع السيليولوز . ويبدو أن وظيفتها كمادة لاصقة والعمل على تغليف وربط ألياف السيولوز معا.

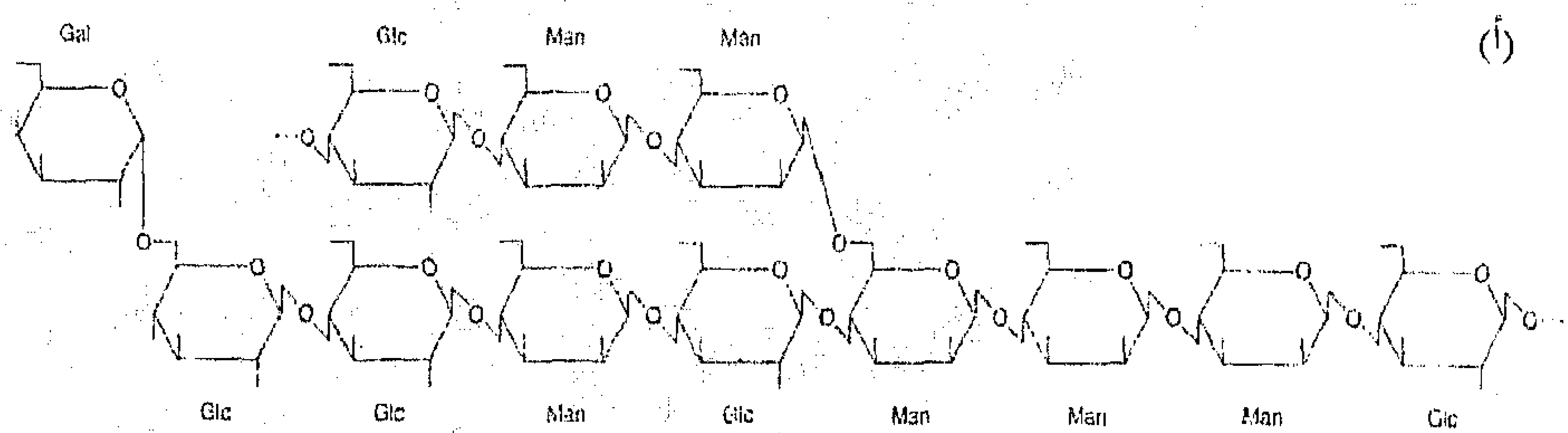
ومن هذه المواد نذكر :

أ- جلكتوجلوكومانان Galactoglucomannan : ومحتواها من المانوز اكثر من الجلوكوز . وهي غالبا مرتبطة عند الأطراف مع الجلكتوز بأكثر مما هو مبين في الرسم . والجلوكومانان Glucomannan كسابقتها ولكنها تفتقر إلى الجلكتوز .

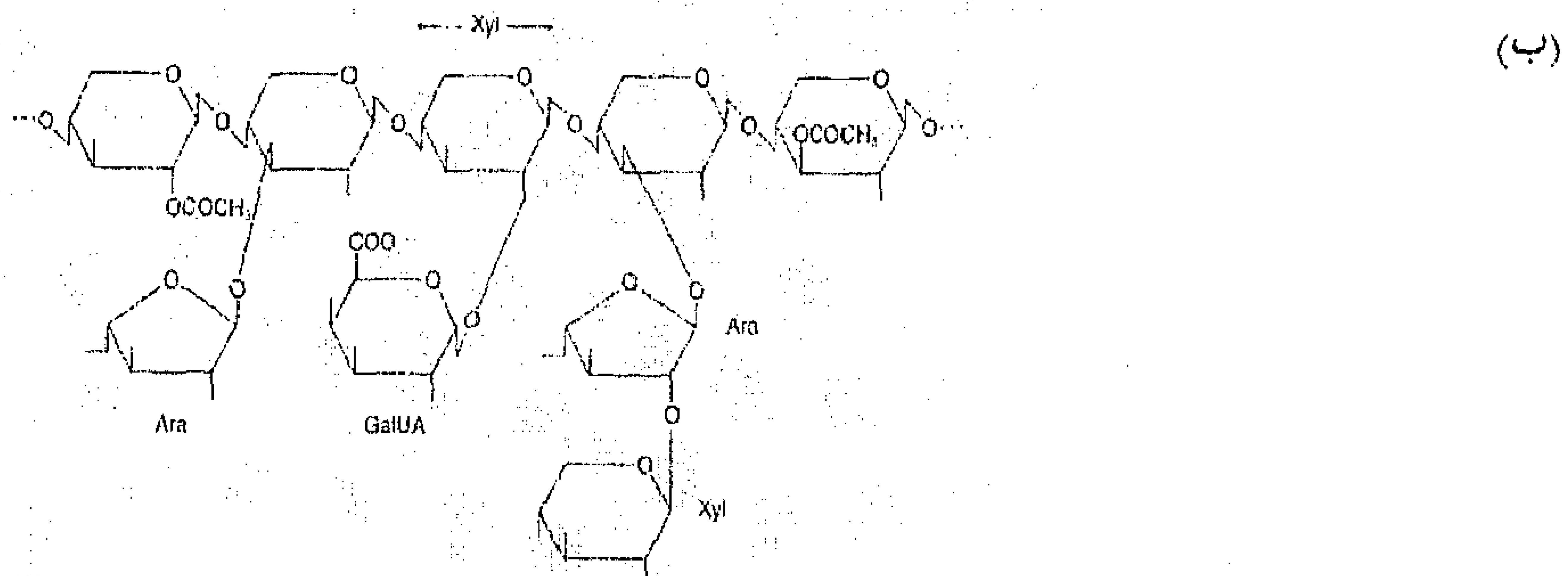
ب- الزيلان : ويتكون الزيلان Xylan من بناء مركزي Core Structure من عديد الزيلوز Xylose (Xyl) Polymer مع وجود سلاسل جانبية قصيرة تحوي سكر الأرابينوز(Arabinose = Ara) وحامض الجلكتيورونيك Galacturonic Acid (GaluA) . ويعرف الزيلان Xylan بشبيه الاسيتال Hemiacetal عديد سكر الزيلوز نوع D .

ج- الارابينوجلكتان Arabinogalactane ويتكون من جلكتوز وأرابينوز .

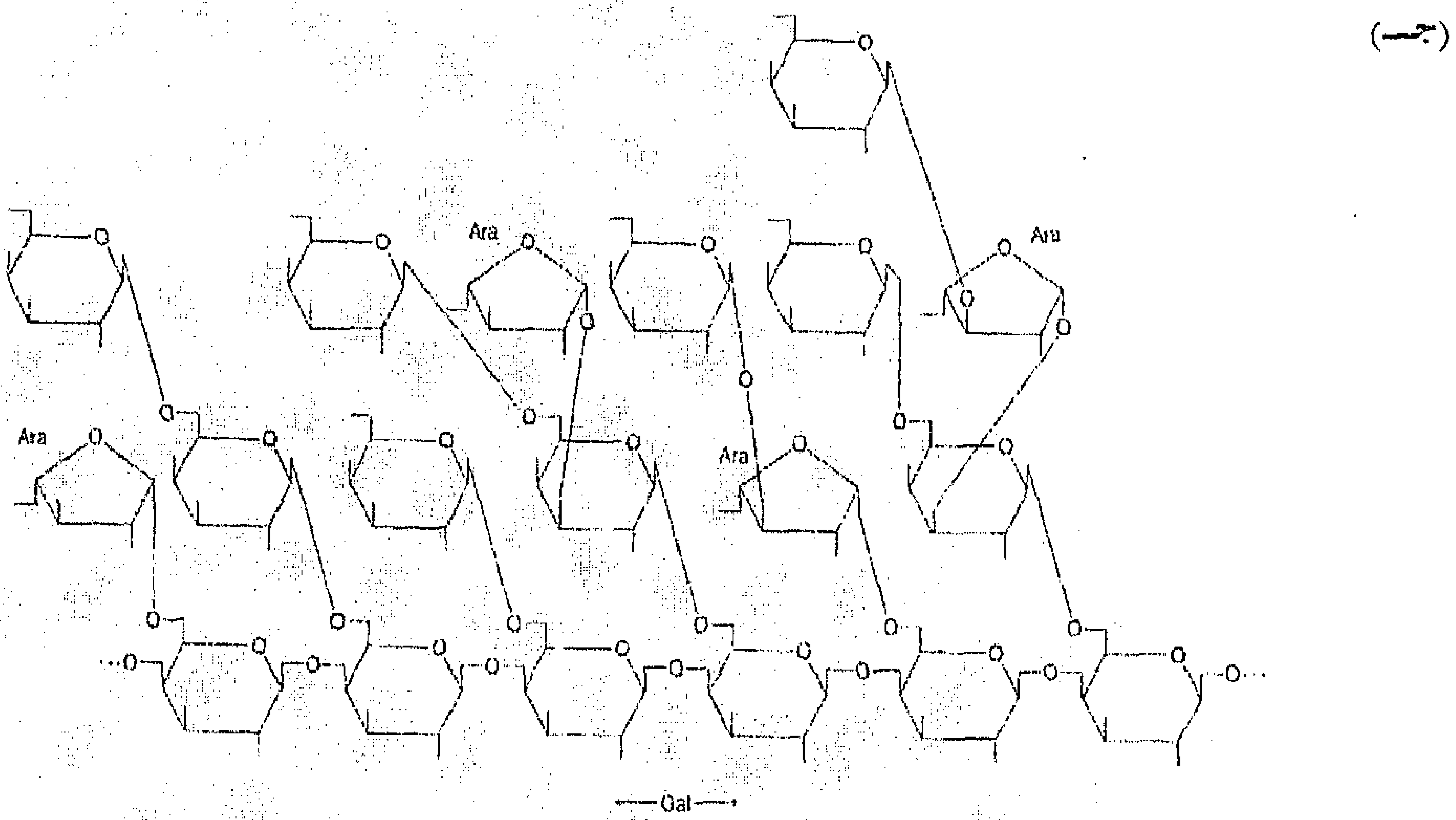
(أ)



(ب)



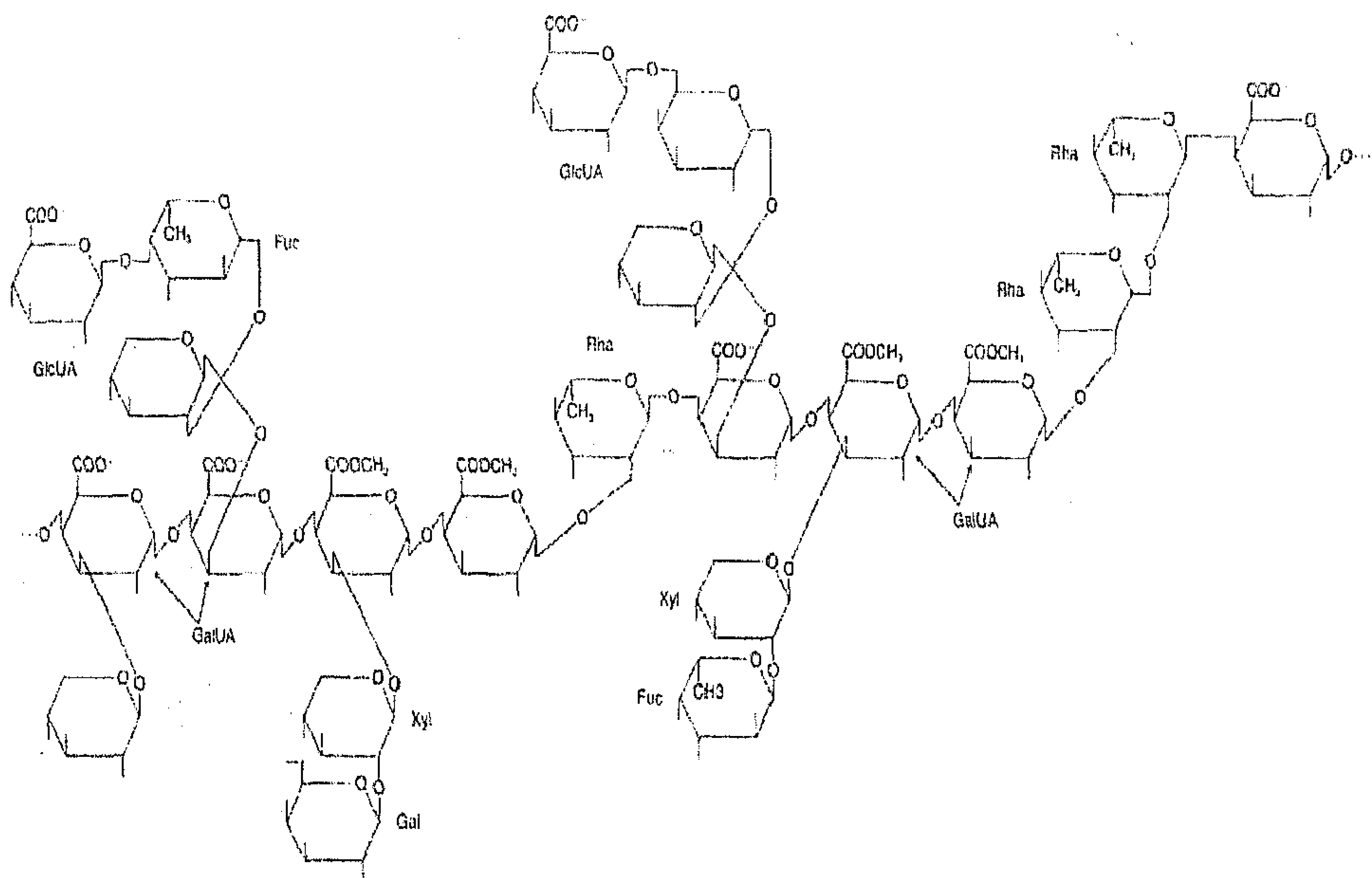
(جـ)



رسم (٣,٢٥) بناء شبيهات السليولوز Hemicellulose

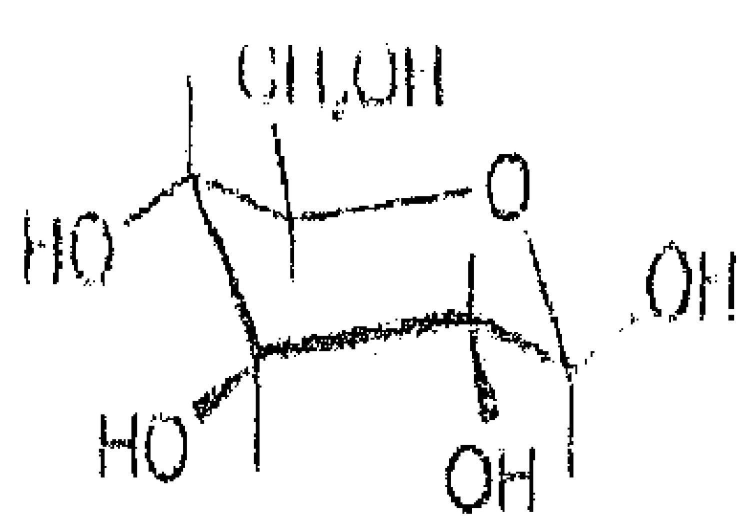
أ- جلكتوجلوكومانان Galactoglucomannan. والجلوكومانانات Glucomannans كسابقتها ولكنها تفتقر إلى الجلاكتوز . ب- الزيلان Xylan . ومبين سكر الأرابينوز Arabinose (Ara) وحامض الجلكتيورونيك Galacturonic Acid (GaluA) ج- الارابينوجلكتان Arabinogalactane .

٣- البكتين Pectin :وهي مواد معقدة ومتنوعة من عديدات التسكر. وأهم ما يميزها تواجد مجموعات حامضية (كربوكسيلية) سالبة الشحنة تحت ظروف فسيولوجية لوجود حامض الجلكتيورونيك Galacturonic Acid (GaluA) وحامض الجلوكيورونيك Glucuronic Acid (GlcuA). والبكتين مادة هلامية تتواجد في الصفيحة الوسطى Middle Lamella لجدار الخلية النباتية الأول . وقد يتواجد سكر الرهمنوز Rhamnose (Rha) وسكر الفيكوز Fucose (Fuc) . وقد تتواجد مجموعات الكربوكسيل حرة أو مرتبطة لمجموعة الأسيل Acetylated.

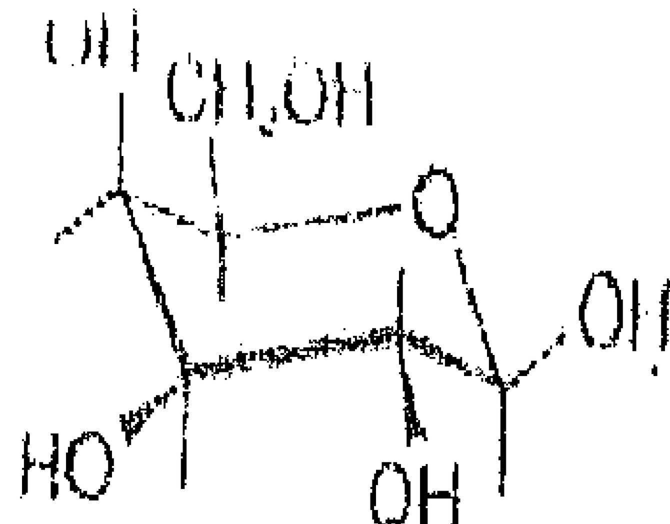


رسم(٣,٢٦) بناء البكتين Pectin

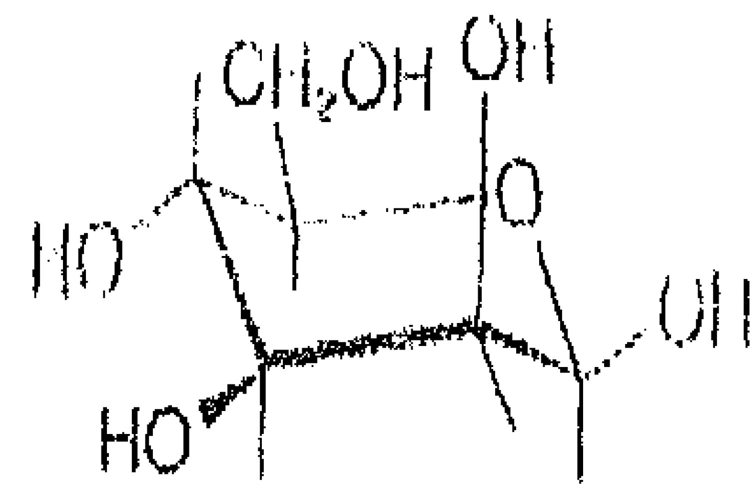
مبين جزءا ممثلا لبناء سلسلة الجلكتيورونوراهمان Galacturonorhammnan مرتبط بها تشعبات أخرى ذات بناء شديد التنوع .ومبين سكر الفيكوز Fucose (Fuc) وحامض الجلكتيورونيك GalacturonicAcid (GaluA) وحامض الجلوكيورونيك GlucuronicAcid (GlcuA) وسكر الرهمنوز Rhamnose (Rha) .



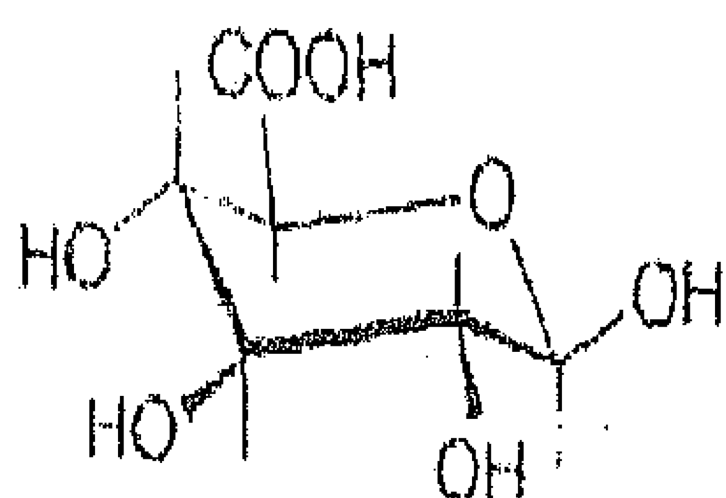
β-D-Glucose



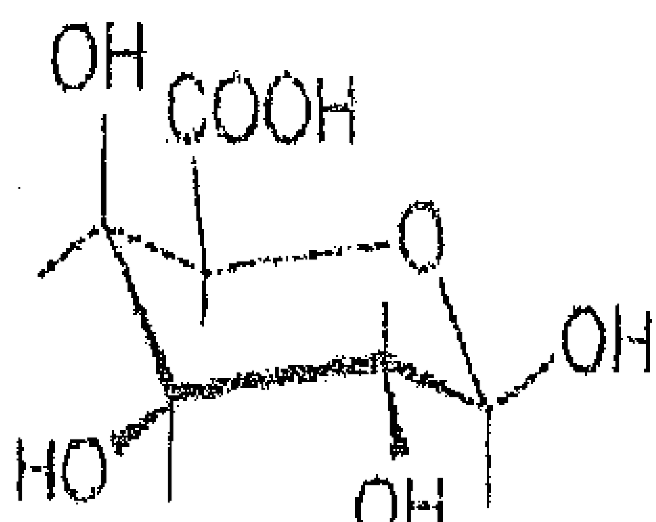
β-D-Galactose



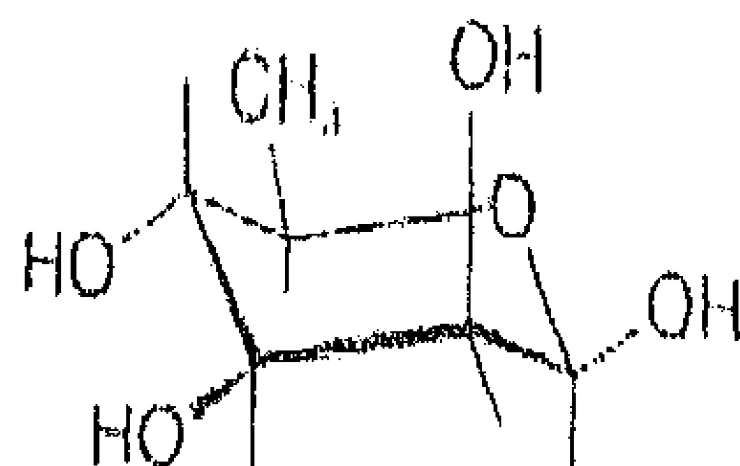
β-D-Mannose



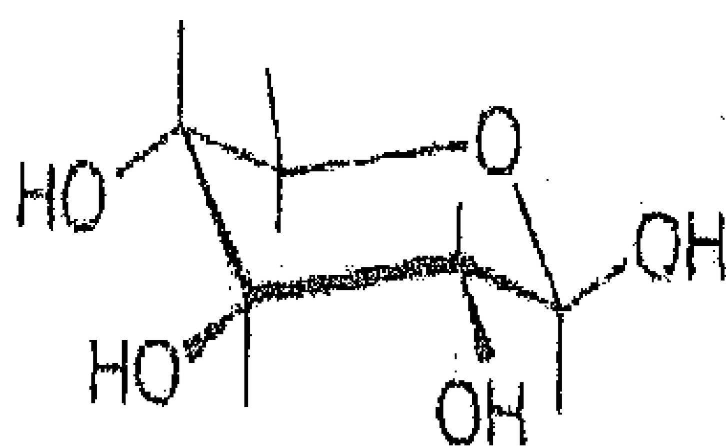
β-D-Glucuronic acid



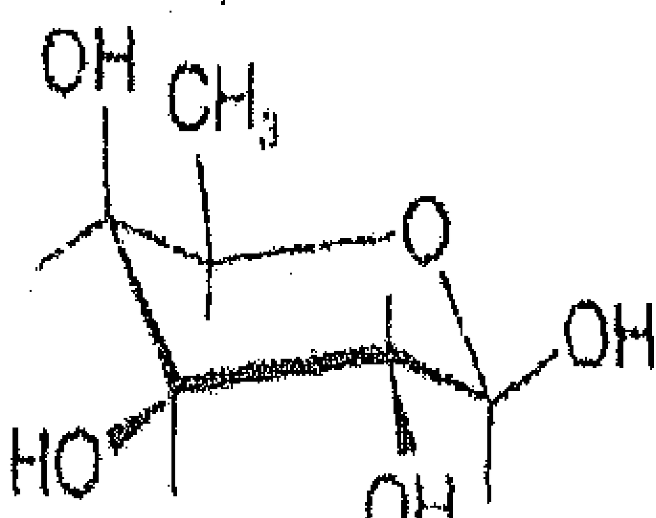
β-D-Galacturonic acid



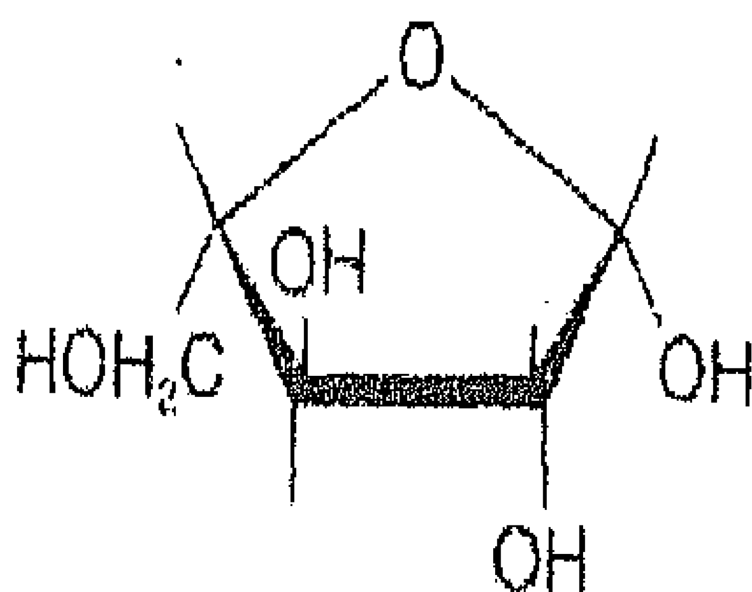
β-L-Rhamnose



β-D-Xylose



β-L-Fucose



β-L-Arabinose

رسم (٣,٢٧) سكريات تتواجد في جدار الخلية النباتية

تتواجد جميعها في بناء حلقي سداسي Pyranose نوع بيتا وفي شكل الكرسي باستثناء الأرابينوز المتواجد في بناء حلقي خماسي مستوي Planar Furanose. وهذه السكريات هي ١- الجلوكوز Glucose ٢- الجلكتوز Galactose ٣- المانوز Mannose٤- حامض الجلوكيورونيك Glucuronic Acid٥- حامض الجلكتيورونيك Galacturonic Acid ٦- الرهمنوز Rhamnose ٧- الزايلوز Xylose ٨- الفيوكوز Fucose ٩- الأرابينوز Arabinose.

كربوهيدرات السكريات الأمينية :

تتكون كربوهيدرات السكريات الأمينية Glucose Amino Glycans من نوعين من وحدات البناء (Heteroglycan) المرتبطة معا بنوعين من الروابط الجليكوزيدية نوع بيتا بالتناوب وهي 1–4 و 1– 3 .ولهذا فهي جزيئات غير متشعبة . وأحد وحدات البناء سكر سداسي أميني وهي خلات الجلوكوزالأميني NAG . والوحدة الأخرى هي أحد مشتقات السكريات الحامضية مثل حامض الأديورونيك Iduronic Acid وحامض الجلوكونيك Gluconic Acid أو حامض الجلوكيورونيك Glucuronic Acid والتي قد يرتبط بعضها بمجموعة الكبريتات SO_4^- السالبة .

ومن أمثلتها نذكـر:

1– حامض الهيالورونيك Hyaloronic Acid: يتكون هذا الحامض مــن حامض الجلوكيورونيك Glucuronic Acid وخلات جلوكوز الأميــن N- Acetyl Glucoseamine = NAG مرتبطين معاً بروابط جليكوزيدية من نوع بيتا (1–4) وبيتا (1–3) بالتناوب. وقد يصل وزنه الجزيئي إلى المليون . وهو سالب الشحنة في الظروف الفسيولوجية لوجود المجموعة الحامضية الكربوكسيلية. ولهذا فهو شديد الارتباط مع الكاتيونات مثل الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم والمغنيسيوم . ويجعل وجود الشحنات السالبة الجزيء ممتداً بسبب التنافر الكهربائي . وكما يفسر هذا اللزوجة العالية (المخاطية Mucus) حيث سميت المواد التي تحوى مثل هذا الحامض بالبروتينات المخاطية (Mucoproteins). وبالإضافة إلى دوره في تكوين المادة الأساسية لحصيرة الأنسجة الضامة Extra Cellular Matrix, فهو ذو وظيفة تشحيمية (Lubricants) في

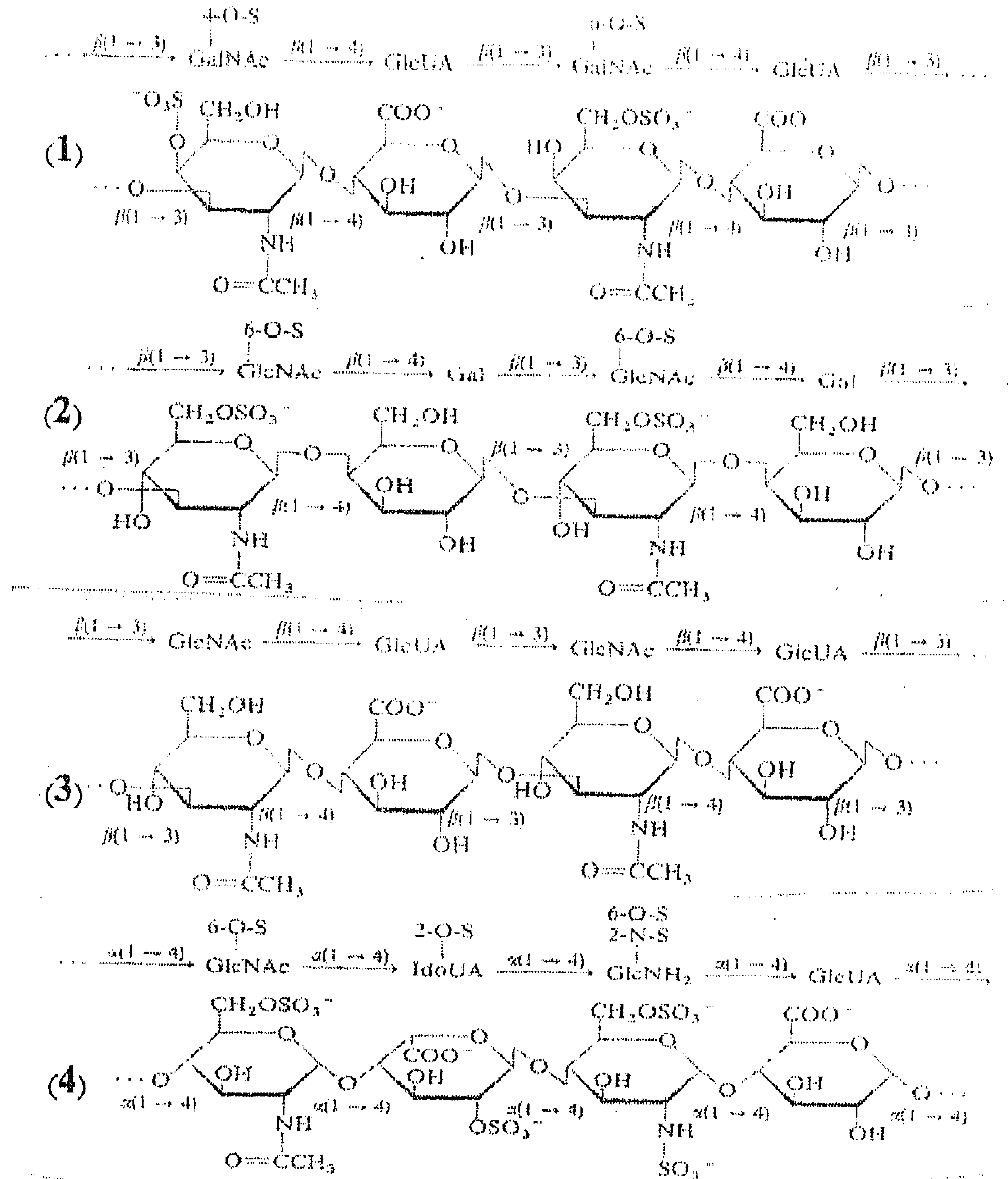
المفاصل. كما ويتواجد أيضا في كبسولة بعض الأحياء الدقيقة المسببة للأمراض. ويمكن تحليله مائياً بإنزيم الهيالورونيديز(Hyaloronidase) والذي تفرزه بعض الأحياء الدقيقة المسببة للأمراض. كما وتفرزه الحيوانات المنوية لتحليل الغلاف الخارجي للبويضة(Zona Pellucida) أثناء التفاعل الأكروسومي (Acrosomal Reaction) لتتم عملية العبور للمادة الوراثية. ويحوي هذا الإنزيم بعض المواد السامة المنتجة من قبل بعض الأفاعي والحشرات.

2- الكونـــدرويتن Chondroitin : وهي مواد عديدة التسكر لوحدتين بنائيتين مختلفتين متواجدتين بالتناوب في السلسلة المستقيمة للجزيء ومرتبطتين معاً بنوعين من الروابط الجليكوزيدية بيتا (1-4) وبيتا (1-3) بالتناوب. ويتكون كيميائياً كما في النوع السابق إلا أن مجموعة الكبريتات سالبة الشحنة تم إضافتها إلى ذرة الكربون رقم (6) و/أو (4) في جزيء خلات الجلكوز الأميني NAG. لذا فهو اكثر شحنة سالبة وشديد الاستطالة واللزوجة ويعمل كمشحم . وهو مكون رئيسي في حصائر الغضاريف.

3- الديرماتن (Dermatan Sulfate): أيضا كسابقه إلا انه يحوي ألفا L حامض الاديورونيك L-Iduronic Acid بدل حامض الجلوكيورونيك Glucuronic Acid المشتـــق مـــــن السكر الادوز (L-Idose) والذي يعتبر 5 إبيمر لسكر الجلوكوز (D) . لذا فإن حامض الاديورونيك (الفا – L) 5 إبيمر لحامض الجلوكيورنيك (D) . والواقع يبدأ التحول إلى الديرماتن بعد تصنيع الكوندرويتين . وقد لا يكون التحول كاملاً .ولهذا فكلا الجزيئين يتواجدان معا . ويصبح الجزيء يحوي ثلاثة أنواع من وحدات البناء. ويتواجد الديرماتن في الجلد.

4- الكيراتان Keratan: يتكون الكيراتن من وحدتين بنائيتين متواجدتين بالتناوب وهما جلكتوز D (D-GAL) و6-كبريتات خلات الجلوكوز الأميني (D-NAG-6- SO4-) مرتبطتين معاً بروابط جليكوزيدية من نوع بيتا (1-3) وبيتا (1-4) بالتناوب. وأيضا قد يحوي الكيراتان كميات مختلفة من الفيوكوز Fucose والمانوز Mannose و (NAG) وحامض السياليك Sialic Acid.

5. الهيباريـــن: وهو عديد التسكر لوحدتين بنائيتين متواجدتين بالتناوب وهما 2 - كبريتات حامض الجلوكيورونيك و2, 6 -ثنائي كبريتات الجلوكوز الأميني والمرتبطة معا بروابط ألفا (1-4) الجليكوزيدية.ويتواجد الهيبارين في داخل الخلايا الصارية Mast cells . ويلعب دورا في منع تجلط الدم.



رسم (3.28) بعض مشتقات السكريات الأمينية

تتكون جميعها من وحدتي بناء مرتبطة بالتناوب بروابط بيتا 1-4 و بيتا 1-3 بالتناوب . 1- الكوندرويتين المكبرت Chondroitin sulfate والمكون من خلات جلكتوز الأمين المكبرت (GalNAc-4 or - 6) N-Acetylgalactose Amine وحامض الجلوكيورونيك (GlcUA) Glucuronic Acid .2- الكيراتان المكبـــرت Keratan Sulfate والمكون من N-Acetylglucose Amine (GlcNAc-6 وجلكتوز (Gal)Galactose. 3-حامض الهيالورونيك Hyaluronic Acid والمكون من N-Acetylglucose Amine (GlcNA) و حامض الجلوكيورونيك (GlcUA) Glucuronic Acid . 4-الهيباريـــن Heparin والمكـــون من N-Acetylglucose Amine (GlcNA-6 or/and 2) و L-حامض الأديورونيـك L-Iduronic Acid . والحامض في الهيبارين هو ناتج من تحول حامض الجلوكيورونيك Glucuronic Acid (GlcUA) . ولهذا فهو يشبه حامض الهيالورونيك Hyaluronic Acid ولكن قد يحتوي على النوعين من الأحماض .

الكـــربوهيدرات البروتينيـــة (Proteoglycans):

ترتبط البروتينات مع الكربوهيدرات مكونة نوعين من المركبات وهي : البروتينات الكربوهيدراتية Glycoproteins والكربوهيـــدرات البروتينيـــة Proteoglycans. وفي البروتينات الكربوهيدراتية Glycoproteins , تصل نسبة البـــروتينات إلـــى ما يزيد عن 95% وزنا. أما في الكربوهيدرات البروتينية Proteoglycans , تصل نسبة الكربوهيدرات إلـــى ما يزيـــد عـــن (95%) وزنـــاً. وتسمـــى الأخيـــرة الكربوهيـــدرات المخاطيـــة Mucopolysaccharides للزوجتها العالية و لتواجدها في المخاط (Mucus) .

والكربوهيدرات البروتينية متواجدة في الحيز الخارجي للخلايا الحيوانية مكونة ما يسمى بالمادة الأساسية للحصيرة (Ground Substance). وتحوي هذه الحصائر كما في الأنسجة الضامة ألياف الكولاجين Collagen والالاستين Elastin وبعـــض الخـــلايا مثل مكونات الألياف (Fibrocytes) والخلايا الصاريـــة (Mast Cells) والخلايا الدهنية (Fat Cells) والخلايا البالعة (Macrophages). وحصائر الأنسجة ذات طبيعة هلامية للزوجة هذه المواد وأهمها السكريات الأمينية والمرتبط مع البروتينات بروابط إلكترونية و / أو غير إلكترونية.

وكربوهيدرات السكريات الأمينية معاً ومع البروتينات تكون مركبات الكربوهيدرات البروتينية معقدة التكوين.

فمثلاً: أحد هذه التجمعات في الغضاريف يشبه الفرشاة ويتكون من محور وسطي من حامض الهيالورونيك كعمود فقري وبروتين مركزي مرتبط مـــع المحور الوسطي بروابط غير إلكترونية والمتباعدة حوالي (20–40) نانوميتر.

ويعرف البروتين المركزي بالمجمع Aggrecans وهو ذو كتلة تصل إلى 200-300 كيلودالتون وذو طرف نيتروجيني مكون لوحدة عمل كروية Globular Domain بكتلة تساوي 60-70 كيلودالتون والتي ترتبط بروابط غير إلكترونية إلى حامض الهيالورونيك .ويساعد في تثبيت التجمع هذا بروتين آخر يعرف بالبروتين الرابط Link Protein ذي الكتلة 40-60 كيلو دالتون.

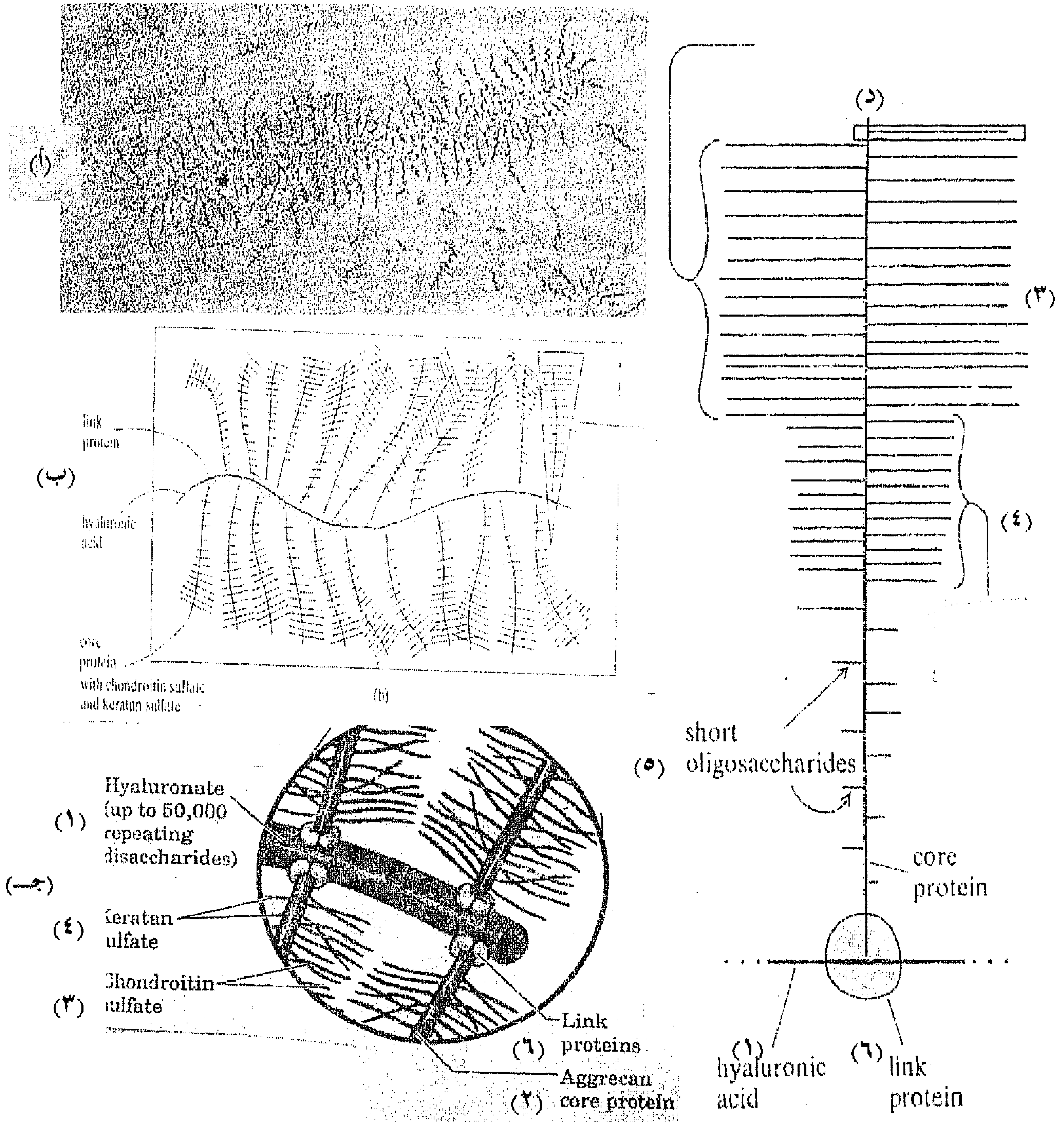
وترتبط إلى البروتين المركزي بروابط إلكترونية كربوهيدرات اصغر حجماً من نوع السكريات الأمينية لتمثل (90%) وزناً . وترتبط إلى ثلاث مناطق:

1- الطرف النيتروجيني للبروتين الكروي المرتبط مع حامض الهيالورونيك وذلك برابطة أميدية مع الحامض الأميني الأسبارجين . وتتواجد كمية قليلة من الكربوهيدرات في هذا الجانب .

2- السيرين أو الثريونين للبروتين المركزي (Core) بروابط إلكترونية.ويكثر في هذا الموقع الكيراتان.

3- الطرف الكربوكسيلي للبروتين المركزي بروابط مع الحامض الأميني سيرين ولكن خلال ثلاثية التسكر جلكتوز – جلكتوز – زيلوز . ويكثر في هذا الموقع الكوندرويتن.

وقد يصل طول جزيء حامض الهيالورونيك إلى 0.4-4 ميكروميتر (μm) وقد يرتبط مع 100بروتين مركزي . وكل بروتين مركزي قد يرتبط مع 50 سلسلة كيراتان والمكونة من 250 وحدة بناء ثنائية التسكر و 100 سلسلة كوندرويتن والمكونة من 100 وحدة بناء ثنائية التسكر مكوناً تجمعاً قد يصل وزنه الجزئي إلى (10) ملايين.

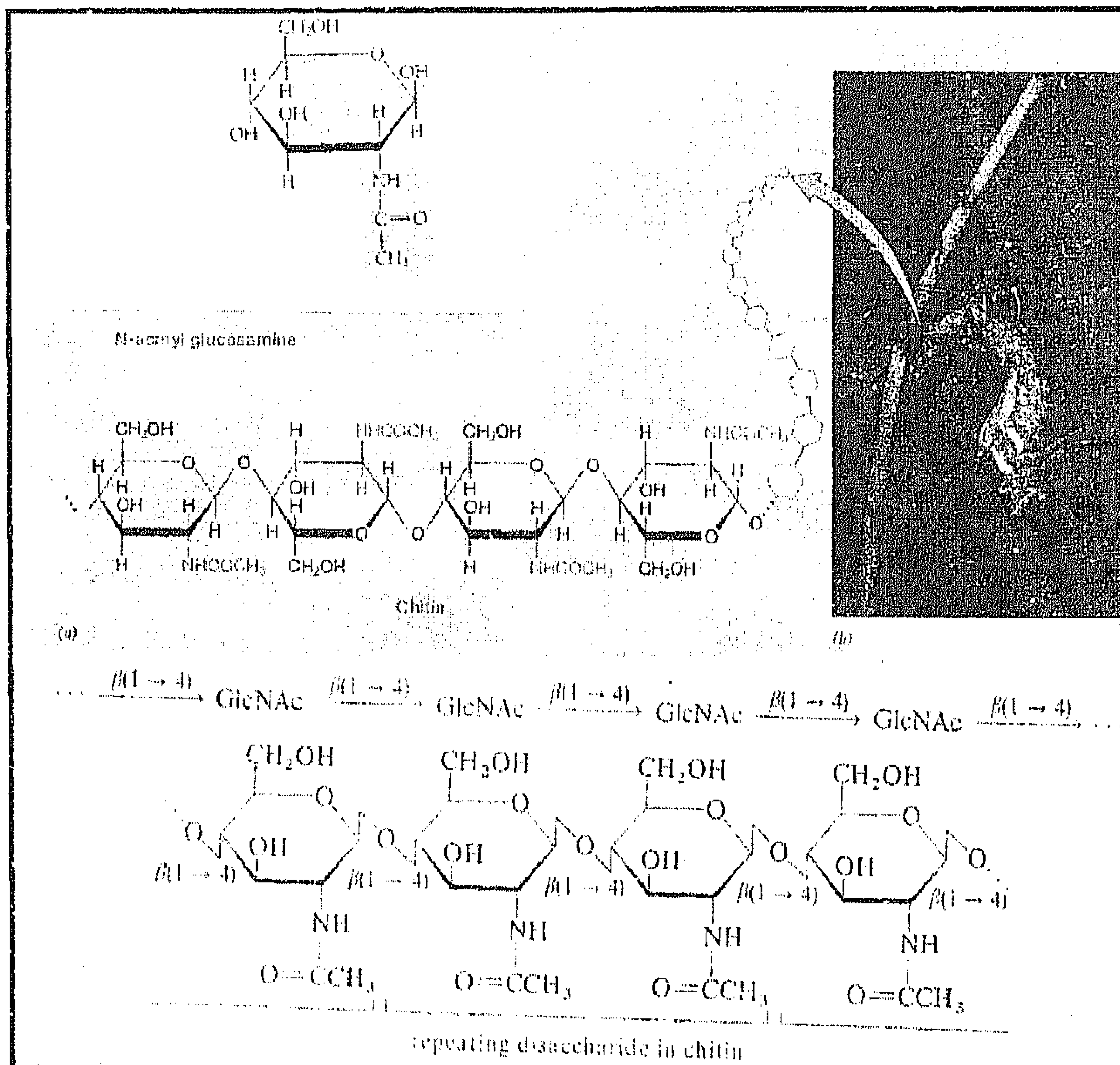


رسم (٢٩-٣) الكربوهيدرات البروتينية **Proteoglycan**

أ- صورة مجهر إلكتروني مكبرة حوالي ٤١٠٠٠ مرة لأحد تجمعات الكربوهيدرات البروتينية المتواجدة في الغضاريف Cartilage ب + ج- تمثيل لهذا التجمع الذي يشبه الفرشاة . جزيء حامض الهيالورونيك Hyaluronic Acid (١) كخط طويل في الوسط (مكون من ما يقارب مليون وحدة بناء) والبروتين المركزي Core Protein (٢) الخيطي ويعرف بالمجمع Aggrecan كفرع من الخط الطويل وعليه أفرع اصغر من الكوندرويتين Chondroitin (٣) والكيراتان(٤) المكبرتة وأخرى أكثر قصرا(٥). ويتواجد عند تقابل البروتين المركزي الخيطي مع حامض الهيالورونيك البروتين الرابط الدائري (الكروي) Link Protein (٦) . ويبين المخطط (د) التوزيع غير المتماثل لعديدة التسكر على طول البروتين المركزي .

الكيتيـــن:

يصنع الكيتين (Chitin) من قبل العديد من القشريات وعديدة الأرجل والحشرات والعناكب .ويتكون من عديد وحدات التسكر المتماثلة وهي خلات الجلوكوز الأميني (N-Acetyl Glucose Amine = NAG) والمرتبطة معا بروابط بيتا (١-٤) الجايكوزيدية . ولهذا فهو جزيء غير متشعب. ويتواجد في الهيكل الخارجي الصلب لحماية الأنسجة الداخلية الطرية من الجسم . كما ويتواجد في بعض الفطريات مكونا لجدارها الخلوي بدل السليلوز .

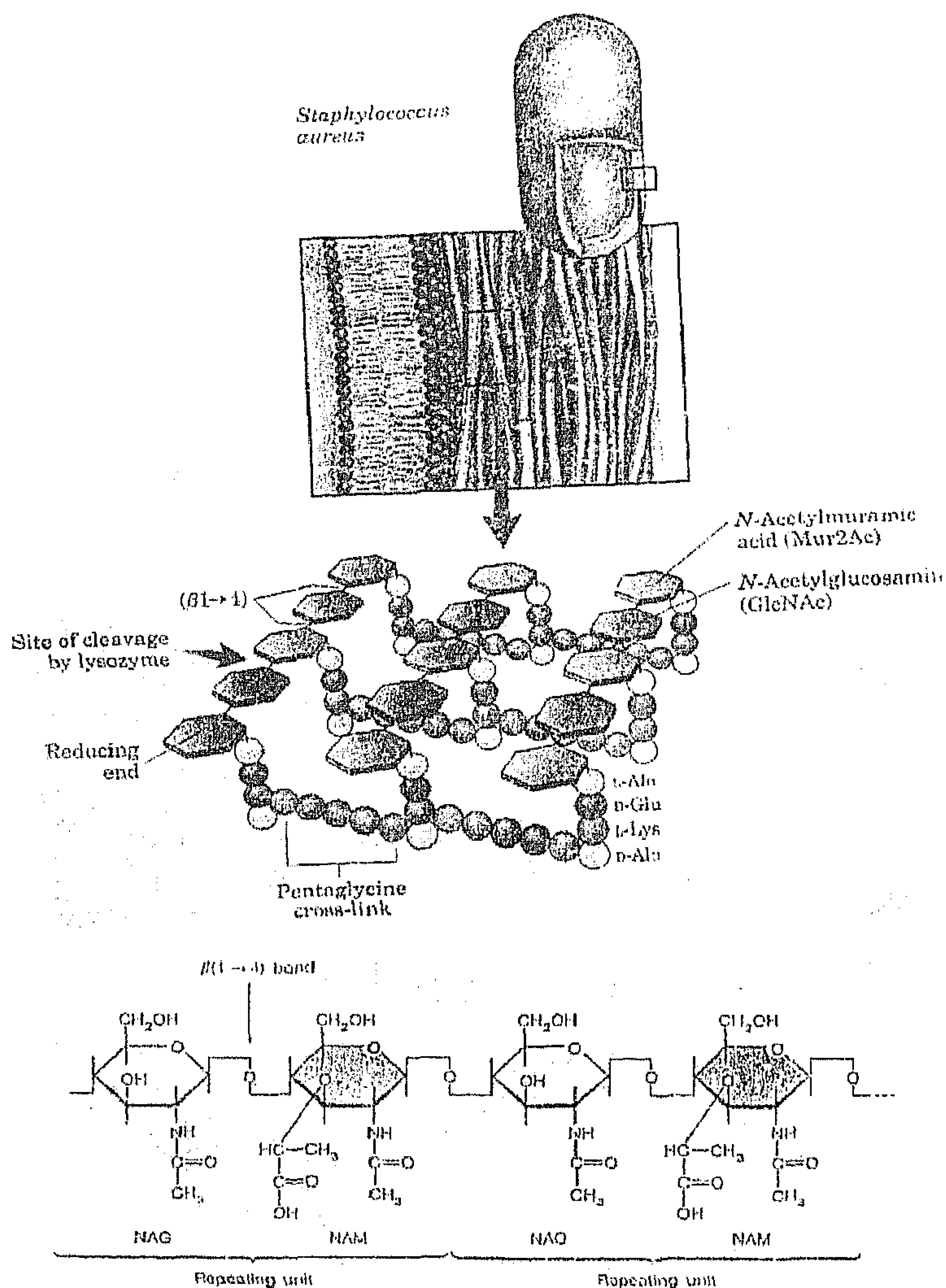


رسم (٣,٣٠) الكيتين **Chitin**

عديد وحدات البناء لخلات الجلوكوز الأميني (Poly [beta1-4] N-Acetyl -D-Glucoseamine = NAG) . ويتواجد في الهيكل الخارجي المغلف لكثير من الحشرات وعديدة الأرجل والقشريات والعناكب . ومبين في الرسم

الببتيــدوجليكــان (Peptidoglycan):

يتكون الببيتيدوجليكان من سلاسل كربوهيدراتية مستقيمة لتواجد نوع واحد من الروابط الجليكوزيدية نوع بيتا (1–4) ولكنها متشابكة مع سلاسل ببتيدية من الأحماض الأمينية. وتتكون السلاسل الكربوهيدراتية من نوعين من وحدات البناء مرتبة بالتناوب وهي تكرار لوحدتي البناء (NAG) N-Acetyl -D-Glucoseamine و (NAM) N-Acetyl -D-Muramic Acid المرتبطة بالتناوب بروابط بيتا 1–4 . ويتواجد الببتيدوجليكان في جدار الخلايا البكتيرية .



رسم (٣،٣١) بناء الببتيدوجليكان في البكتيريا ***Staphylococcus aureus***.

يتواجد في جدار الخلية البكتيرية ويتكون من تكرار لسلاسل قصير كربوهيدراتية متشابكة Cross Linked مع سلاسل قصيرة ببتيدية (الأحماض الأمينية) .ويكون ما يشبه الشبكة المعدنية Gridlike الصلبة Rigid . ويتكون الجزء الكربوهيدراتي من تكرار لوحدتي البناء(NAM / NAG) المرتبطة بروابط بيتا ١-٤. ويحلل إنزيم الليسوزايم Lysozyme جدار البكتيريا بتحليل الرابطة بيتا ١-٤ كما هو مبين بالرسم . ويتكون الببتيد من سلاسل خماسية الجليسين Pentaglycine Chains والتي تشرك Cross Link سلاسل ببتيدية رباعية Tetrapeptides Chains أخرى مكونة من الترتيب L-الانيل -D جلوتاميل-L-ليسيل-D-الانيل (L-Ala-D-Glu-L-Lys-D-Ala-). وآخر خطوة في تصنيع الجدار هو ربط الببتيد الرباعي مع الببتيد الخماسي الجليسيني (ربط الألانين مع الجليسين). وتثبط هذه الخطوة بالبينيسيلين Penicillin . (Lehininger , Cox and Nelson 2001)

الفصل الرابع

الليبيـــــــدات

خصائص الليبيدات العامة :

الليبيدات مركبات متنوعة كيميائيا .وبالتالي فهي ذات أدوار بيولوجية متباينة بتباين بنائها الكيميائي. إلا أنهـا جميعا يجمعها صفة طبيعية واحدة وهي عـدم ذوبانهـا في الماء . فهي جزيئات غير قطبية أو كارهة للماء Hydrophobic (طاردة للماء أو يطردها الماء) لقلة الروابط الإلكترونية القطبية وكثرة الروابط الإلكترونية غير القطبية بين ذراتها. والسبب في ذلك هو قلة الذرات المحبة للإلكترونات مثل الأكسجين والنيتروجين وكثرة الذرات قليلة المحبة للإلكترونات مثل الهيدروجين والكربون. فهي مواد تذوب فى المذيبات العضوية مثل الأسيتون والايثر والكلوروفورم والبنزين وما أشبه . ويتم استخلاصها من مصادرها الطبيعية باستخدام مثل هذه المذيبات.

وتعتبر الليبيدات مشتقات لمركبات الهيدروكربون (الكربون المهدرج). وجميعها تحوي جزءا قطبيا Polar Moiety الممثل للمجموعات النشطة وجزءا غير قطبي None Polar Moiety الممثل للجزء الهيدروكربوني الخامل. ولهذا فهي مركبات مزدوجة المحبة للمذيبات القطبية وغير القطبية Amphipathic. أي محبة وكارهة للماء في آن واحد.

وظائف الليبيدات :

تلعب الليبيدات أدوارا متعددة في الكائنات الحية. ومنها تخزين الطاقة الزائدة عن حاجة الخلية في كفاءة عالية وتكوين التجمعات البيولوجية الهامة لوجود الحياة واستمرارهـا مثل الأغشية البيولوجيـة. فمثلا الدهون(الشحوم) والزيـوت

وسيلة لتخزين الزائد من الطاقة بأعلى كفاءة ممكنة ومصدر رئيسي للطاقة وقت الحاجة . وتستخدم الليبيدات المركبة Compound Lipids وخاصة الفوسفورية Phospholipids لبناء الأغشية البيولوجية ذات النفاذية الاختيارية والتي تفصل الخلية عن الوسط الخارجي . كما وتجزيء الأغشية الخلية إلى حجرات متباينة التكوين الكيميائي والوظيفي .

والليبيدات ليست عديدة وحدات البناء Polymers. فهي ليست كباقي المركبات الكبيرة Macromolecules في الخلية مثل الكربوهيدرات والبروتينات والأحماض النووية . ولكنها قادرة على عمل تجمعات جزيئية كبيرة مرتبطة معا بروابط الكره للماء وقوى فان در فالس وغيره من الروابط غير الإلكترونية. فلا وجود للروابط الإلكترونية بين جزيئات هذه التجمعات مثل الميسيلات Micelles والحويصلات ثنائية الطبقة الدهنية Liposomes=Lipid Bilayer والأغشية البيولوجية . فجميعها تتكون في الوسط المائي تلقائيا من مركباتها الصغيرة نسبيا.

أنواع الليبيدات

تشمل الليبيدات الشموع والصبغات النباتية وبعض الفيتامينات والهرمونات الستيرويدية Steroids والزيوت النباتية Plant Oils والشحوم الحيوانية Animal Fats والليبيدات الفوسفورية (الفوسفوليبيدات Phospholipids). وتتواجد الليبيدات مرتبطة أو متحدة مع مواد أخرى كما في الليبيدات الكربوهيدراتية Glycolipids والبروتينات الدهنية Lipoproteins .

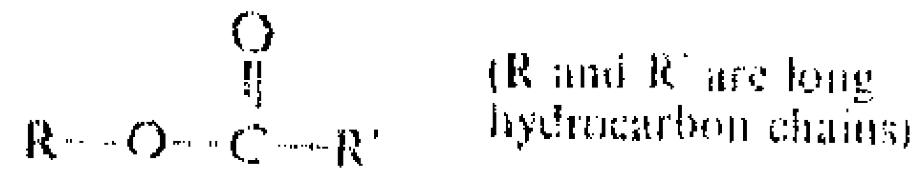
تصنيف الليبيدات

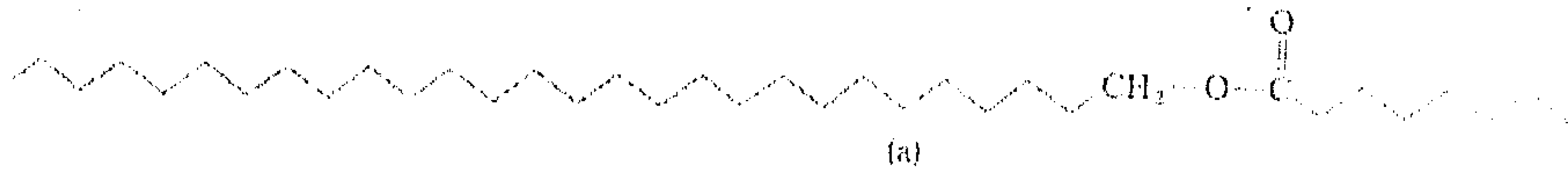
تصنف الليبيدات إلى مجموعات عديدة . ويعتمد كل تصنيف خاصية فيزيائية أو كيميائية للتمييز بين المجموعات المختلفة. وأهم هذه التصنيفات الذي يعتمد الفرق في التركيب الكيميائي هو التالي :

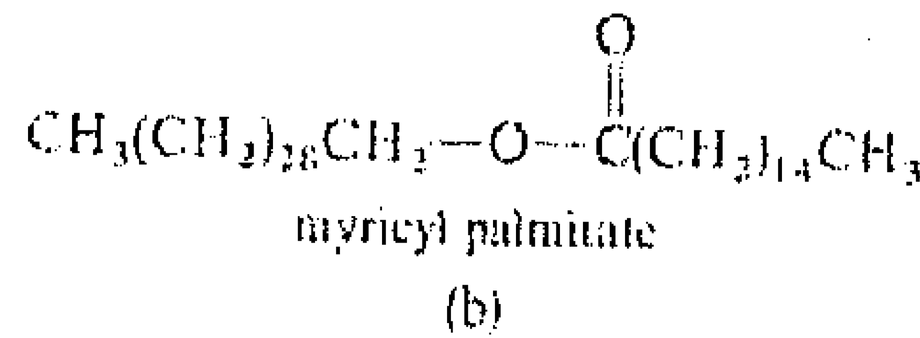
١- الليبيدات البسيطة Simple Lipids . وتشمل استرات الأحماض العضوية مع الكحوليات العضوية . لذا فهي قابلة للتصبن(Soponifiable) . أي ممكن أن تتحلل بوجود قاعدة قوية مثل هيدروكسيد الصوديوم منتجة أملاح الصوديوم للأحماض العضوية وهي الصابون.

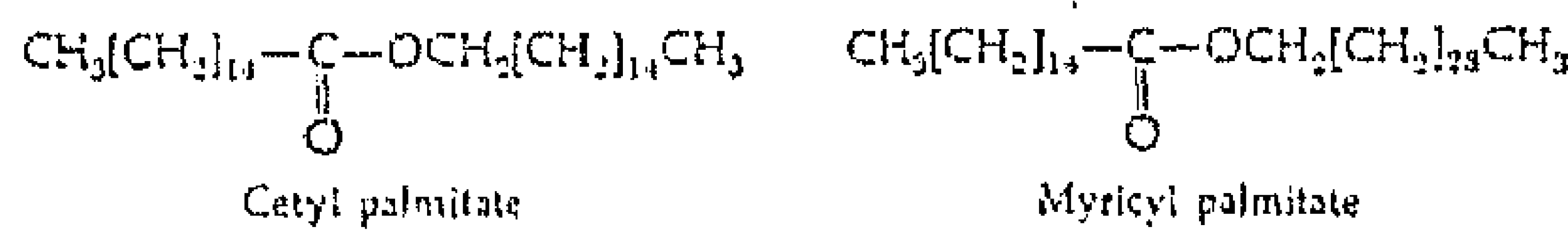
ومن أمثلة الليبيدات البسيطة نذكر :

أ- الشمـــــــوع: وهي استرات الأحماض العضوية لكحوليات أحادية مجموعة الهيدروكسيل الطرفية وذات سلسلة الكربون المهدرج (الهيدروكربون Hydrocarbon) الطويلة . ولهذا هناك حامض عضوي واحد مرتبط برابطة استر. وتتواجد الشموع على أسطح النباتات لحمايتها من العدوى ولتمنع تبخر الماء . وكما تتواجد أيضا على الريش للطيور وفي شمع النحل . وتستخدم بعض الحيوانات المائية الشموع لتخزين الزائد من الطاقة.









رسم (٤،١) الشموع

استرات الأحماض العضوي لمركبات كحولية أحادية مجموعة الهيدروكسيل. ١- صيغة بناء عامة للشموع ٢- ميرسيل البالمتيك Myrcyl palmitate . ناتج من ارتباط حامض البالميتيك مع كحول الميرسيل ذو الثلاثين ذرة كربون .وهو مكون رئيسي لشمع النحل ٣- سيتيل البالميتيك .

ب- الدهــون والزيــوت: وهي استرات الأحماض العضوية لكحول الجلسرول ثلاثي مجموعات الهيدروكسيل . وتسمى هذه أيضا اللبيدات المتعادلة Neutral Lipids لعدم وجود مجموعات متأينة .


$CH_2OH\text{-}CHOH\text{-}CH_2OH$ Glycerol

وتنتج اللبيدات المتعادلة من ارتباط ثلاثة أحماض عضوية مع كحول الجلسرول بروابط الإستر. ويدعى الباقي من الحامض العضوي المرتبط (Fatty Acid Residue) بمجموعة الأسيل Acyl Group (وتعرف أحيانا بمجموعة الألكيل Alkyl). ولهذا تسمى الزيوت والدهون أيضا بالجلسرول ثلاثي الأسيل Triacylglycerol أو الجلسريدات ثلاثية الأسيل Triacylglycerides أو فقط الجلسيريدات الثلاثية Triglycerides .

ومن أهم وظائفها تخزين الطاقة الزائدة عن حاجة الخلية . فهي مخزون عال من الطاقة. وهي جاهزة للاستعمال وقت الحاجة. وكما تلعب الدهون (الشحوم الحيوانية) دور العازل الحراري والكهربائي لضعف مقدرتها على التوصيل الحراري والكهربائي. وكذلك حماية كثير من الأعضاء الداخلية. فيكثر تواجد الأنسجة الدهنية حول الأعضاء الداخلية مثل الكلية والكبد والقلب .

2- اللبيدات المركبة Compound Lipids : وتتكون اللبيدات المركبة من وحدات بناء متنوعة . فهي مشتقات لاسترات الأحماض العضوية . وتمتلك باقي لحامض عضوي واحد أو أكثر كمجموعات أسيل وكحول أساسي (الجلسرول أو السفينجوزين) .وتمتلك أيضا مواد أخرى كحولية مثل السكريات فقط في اللبيدات الكربوهيدراتية (جليكولبيدات) Glycolipids . أوقد تمتلك أيضا حامض الفوسفوريك Phosphoric Acid (حامض غير عضوي Inorganic) ومركب كحولـــي آخــر مثــل الكوليــن Choline أو السيرين Serine أو الايثانول

أميـــن Ethanol Amine فـــي الفوسفولبيدات (اللبيـــدات الفوسفوريـــة Phospholipids).

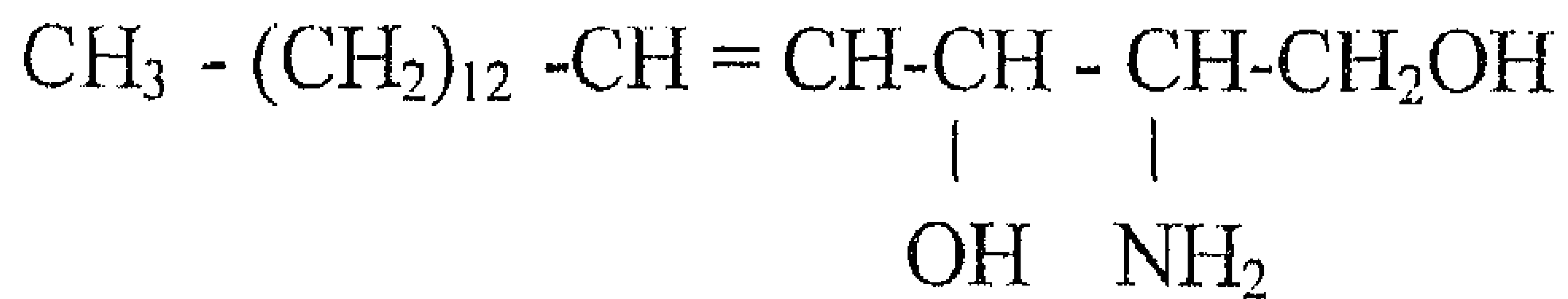
ومن أهم اللبيدات المركبة :

أ- اللبيدات الفوسفورية (الفوسفـولبيـدات Phospholipids): سميت كذلك لاحتوائها على مجموعة الفوسفات المتأينة. ولهذا تعتبر نسبياً أكثر قطبية من غيرها . وحسب نوع المركب الكحولي الأساسي تقسم هذه إلى مجموعتين:

i- لبيدات الجلسرول الفوسفورية (الفوسفوجلسريدات Phosphoglycerides) حيث أن الكحول هو الجلسرول. وتسمـــي أيضـــا فوسفولبيدات الجلســـرول Phosphoglycerolipids أو جـلاســـروفوسفولبيـــدات Glycerophospholipids .

ii- لبـــيـــدات السفنجـــوزيـــن الفوسفـــوريـــة (الفوسفوسفنجولبيدات Phosphosphingolipids حيث أن الكحول هـــو كحـــول السفنجوزيـــن (Sphingosine). وتسمـــى أيضـــا فوسفولبيـــدات السفنجوزيـــن Phosphosphingolipids أو سفنجـــوفوسفولبيـــدات Sphingophospholipids .

والسسفنجوزين كحول أميني طويل السلسلة الكربونية غير المشبعة لوجود رابطة زوجية. ويصنع من حامض الباليميتيك والحامض الأميني سيرين .



$$CH_3 - (CH_2)_{12} - CH = CH - CH(OH) - CH(NH_2) - CH_2OH$$

وتحوي فوسفولبيدات السفنجوزين مجموعة أسيل واحدة مرتبطة برابطة أميد Amide إلى مجموعة الأمين . وليس برابطة استر. بينما تحوي فوسفولبيدات الجلسرول مجموعتين من الأسيل مرتبطة بروابط الاستر.

ب- اللبيدات الكربوهيدراتية (Glycolipids): وتمتلك هذه المركبات جزءاً كحولياً كربوهيدراتياً مرتبطاً مباشرة مع السفنجوزين (وبدرجة اقل مع الجلسرول) برابطة جليكوزيدية. ولا تمتلك مجموعة الفوسفات الحامضية . وحسب نوع الكحول تقسم أيضا إلى:

i- لبيـــدات السفنجوزيـــن الكـــربوهيدراتية (Sphingoglycolipids or Glycosphingolipids).

ii- لبيـــدات الجلســـرول الكـــربوهيدراتيـــة (Glyceroglycolipids or Glycoglycerolipids)

وهي تشمل عددا كبيرا من المركبات لاختلاف الجزء الكربوهيدراتي ومنها السيريبروزيدات (Cerebrosides) والجانجليوزيدات Gangliosides . وجميعها مشتقات كحول السفنجوزين .

3- اللبيـــــدات المشتقة Derived Lipids: وهي مركبات مشتقة من اللبيدات البسيطة . وتشمل ما تبقى من أنواع اللبيدات مثل الستيرويدات Steroids والفيتامينات الذائبة في الدهون مثل A, K, E, D والصبغات النباتية Plant pigments واليبيكوينونات Ubiquinones . وجميع اللبيدات المشتقة متعددة وحدة الأيزوبرين Isoprene .

كما تقسم أيضا اللبيدات حسب درجة قطبيتها إلى:

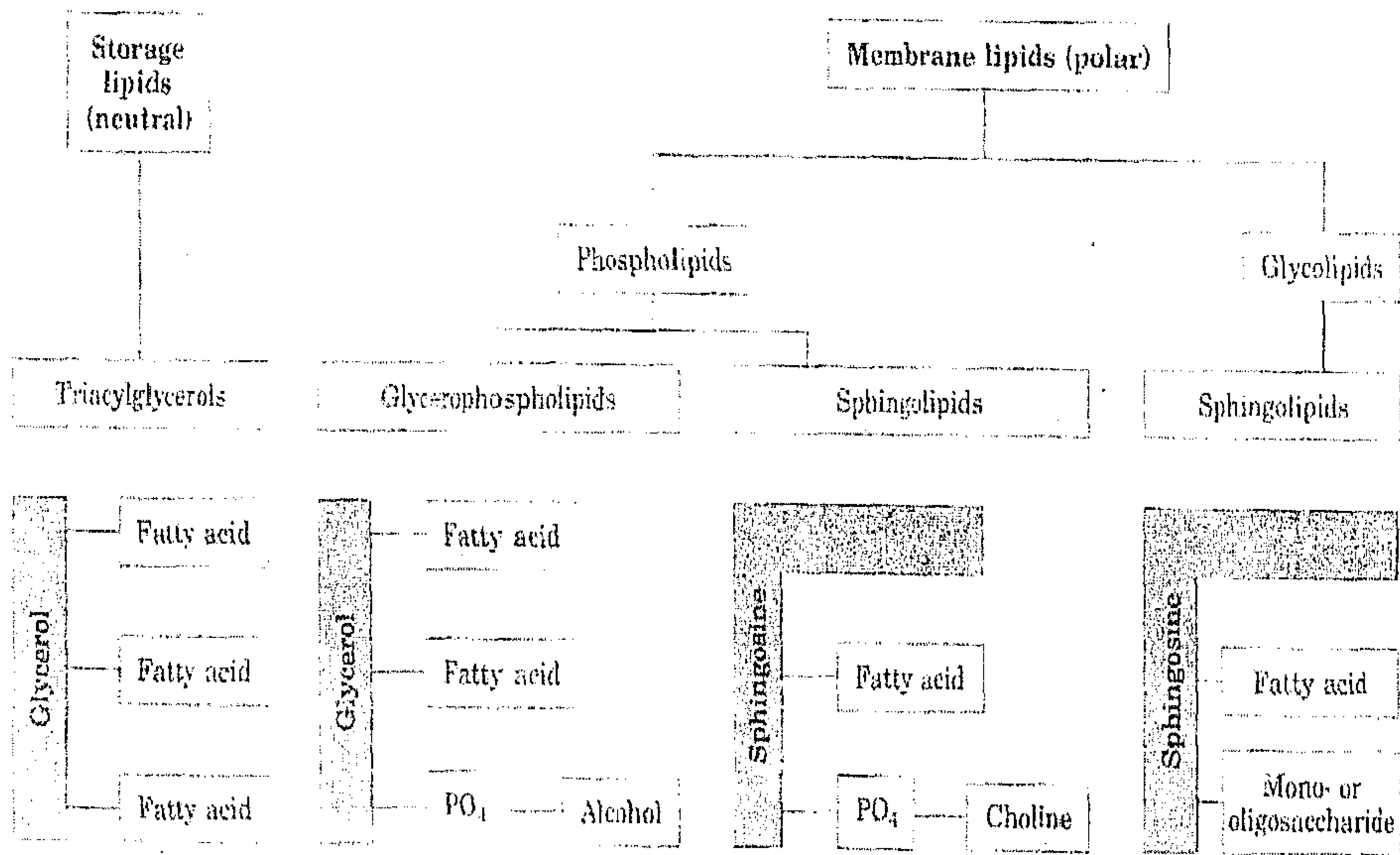
أ- مركبات غير قطبية وغير ذائبة في الماء كالشموع والزيوت النباتية والشحوم الحيوانية ومركبات الكربون المهدرج Hydrocarbons.

ب- مركبات اكثر قطبية وذلك لوجود جزء عالي القطبية مثل اللبيدات الفوسفورية والكربوهيدراتية .

وتعمل مثل هذه المركبات عند تركيز معين في محلول مائي تجمعات عالقة بالماء ككرات مفرغة ذات جدار ثنائي الطبقة (Lipid Bilayer (Vesicles=Liposomes وكرات صماء (Micelles) .

ومع كل هذا تعتبر جميع المركبات الدهنية مشتقات أستيل مرافق- أ (Acetyl-CoASH) .

وقبل استعراض اللبيدات حسب التقسيم التالي: ١- لبيدات بسيطة ٢- لبيدات مركبة ٣- لبيدات مشتقة. سنمهد لذلك بدراسة أهم مكونات اللبيدات وهي الأحماض العضوية .



رسم (٤,٢) مخطط لأنواع اللبيدات الرئيسية في الخلية :

أ-لبيدات تخزين Sorage الطاقة الزائدة عن حاجة الخلية (اللبيدات المتعادلة Neutral) وهي ثلاثيات أسيل الجلسرول Triacylglycerol. ب- لبيدات الأغشية البيولوجية Membrane Lipids القطبية Polar. ومنها ج- اللبيدات الفوسفورية Phospholipids وتشمل ١- لبيدات الجلسرول الفوسفورية Glycerophospholipids ٢-لبيدات السفنجوزين الفوسفورية Sphingophospholipids د- اللبيدات الكربوهيدراتية Glycolipids .

الأحماض العضوية

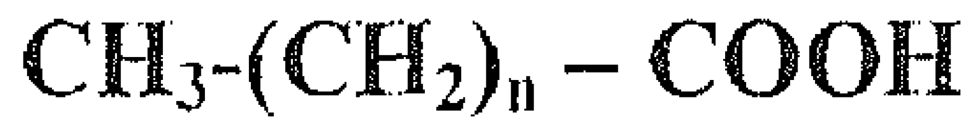
تعتبر الأحماض العضوية مكونات عامة وأساسية لعديد من الليبيدات. ويعزى إليها غالبا صفة اللاقطبية Apolarity للجزيء الدهني . وبالتالي عدم ذوبانه في الماء . ويعزى إليها كذلك الكثير من الخواص الفيزيائية الأخرى . وتتكون الأحماض العضوية الأكثر انتشارا في الطبيعة من 14 إلى 20 ذرة كربون . وتكون هذه الذرات مزدوجة العدد سلسلة مستقيمة تنتهي عند أحد أطرافها بمجموعة الكربوكسيل الحامضية القابلة للتأين . ويمكن معايرة الأحماض العضوية بالقواعد القوية لتكوين أملاح الأحماض العضوية وهي الصابون المستخدم كمنظفات.

والأحماض العضوية الحرة قليلة التركيز في النظام البيولوجي لارتفاع درجة حموضتها وسميتها. ولهذا فهي تتواجد كمجموعات أسيل مرتبطة بروابط استر أو أميد في أنواع الليبيدات المختلفة أو محمولة على البروتينات مثل الألبيومين Albumin في الدم.

وتختلف الأحماض العضوية فيما بينها باختلاف عدد ذرات الكربون وعدد الروابط الزوجية المتواجدة في هيكلها الكربوني المهدرج (الجزء الهيدروكربوني) .فتلك التي تفتقر لوجود الرابطة الزوجية في الجزء غير القطبي تعرف بالأحماض العضوية المشبعة Saturated Fatty Acids. وتلك التي تمتلك لرابطة زوجية واحدة أو اكثر في هذا الجزء تعرف بالأحماض العضوية غير المشبعة Unsaturated Fatty Acids.

1-الأحماض العضوية المشبعة

من أهم الأحماض العضوية المشبعة تواجدا في المادة الحية هي : حامض الميرستيك Myristic Acid ذو الأربع عشرة من ذرات الكربون وحامض البالمتيك Palmitic Acid ذو الست عشرة من ذرات الكربون وحامض الستياريك Stearic Acid ذو الثماني عشرة من ذرات الكربون وحامض الأراكيديك Arachidic Acid ذو العشرين ذرة من ذرات الكربون . ويمكن تمثيل بنائها الجزيئي بالآتي:



$$CH_3-(CH_2)_n-COOH$$

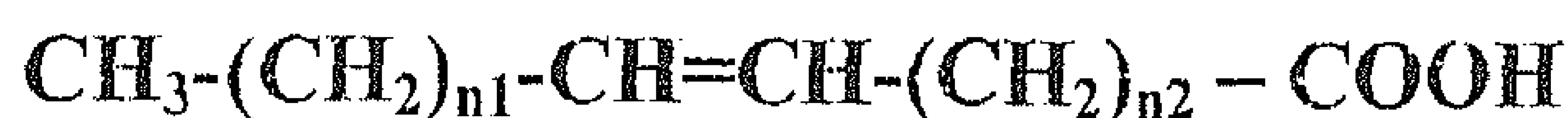
حيث n تساوي 12 و 14 و 16 و 18 للأحماض آنفة الذكر على التوالي.

وجميع هذه الأحماض صلبة عند درجة حرارة الغرفة . فهي ذات درجة انصهار مرتفعة وذلك لارتفاع درجة التقارب والتداخل بين جزيئاتها مستقيمة البناء . فجزيئاتها المستقيمة تسمح بمقدار أكبر من الاقتراب والتلاصق . وبالتالي تسمح بمقدار أكبر من الارتباطات غير الإلكترونية بين هذه الجزيئات بقوى فان در فالس Van der Waals Forces . مثل هذه الخاصية الفيزيائية تنقلها الأحماض العضوية معها لمشتقاتها من اللبيدات الأخرى مثل استرات الأحماض العضوية من الزيوت والدهون والفوسفولبيدات .

2-الأحماض العضوية غير المشبعة :

تعرف الأحماض العضوية التي تمتلك رابطة زوجية واحدة أو أكثـــــر في هيكلهـــا الكربوني بغير المشبعة Unsaturated Fatty Acids. وعند وجود اكثر مـــن رابطة زوجيـــة , فان مجموعة مثيلين $-CH_2-$ واحدة تفصل بينهما . ومـــن أمثلـــة هذه الأحمـــاض الأكثر شيوعا في النظام البيولوجـــي هـــي حامض الأوليك Oleic acid ($C_{18:1}\Delta^{9}$) وحامــض اللينوليــك Linoleic acid ($C_{18:2}\Delta^{9,12}$) وحامــض اللينولينيــك Linolenic acid ($C_{18:3}\Delta^{9,12,15}$) وحـــامــض

الأراكيدونيــك Arachidonic acid ($C_{20:4}\Delta^{5,8,11,14}$) . وتعني C والرقم الأول المجاور لها عدد ذرات الكربون. ويبين الرقم الثاني إلى اليسار من الرمز(:) عدد الروابط الزوجية. ويشير الرمز Δ وما يحمل من رقم أو أرقام إلى مكان تواجد الرابطة الزوجية .فهو يوضح الذرة التي تبدأ عندها الرابطة الزوجية مع الذرة التي تليها . ويبدأ الترقيم لذرات الكربون ابتداء من مجموعة الكربوكسيل الطرفية . ويمكن تمثيل البناء لأحد هذه الأحماض بالآتي :



$$CH_3\text{-}(CH_2)_{n1}\text{-}CH=CH\text{-}(CH_2)_{n2}-COOH$$

فعندما تكون n1 تساوى n2 وتساوي 7 فان الحامض هو الأوليك المكون من 18 ذرة كربون .

والرابطة الزوجية ذات البناء الإلكتروني متماثل الموقع *cis*-Configuration هي الأكثر شيوعا في الطبيعة . ويفقد الهيكل الكربوني شكله المستقيم حيث تتواجد هذه الروابط. ويصبح ذا انكسار حاد (كوع Kink). ويقلل وجود الانكسار هذا من تقارب وارتباط الجزيئات معا وبالتالي من درجة الانصهار. ولهذا تتواجد جميعها في حالة سائلة عند درجة حرارة الغرفة . وتنتقل أيضا هذه الصفة مع الأحماض العضوية إلى مشتقاتها المختلفة من الليبيدات .

والإنسان غير قادر على صناعة الأحماض العضوية غير المشبعة عديدة الروابط الزوجية . وهي هامة كمولدات Precursors لصناعة الكثير من المركبات الأساسية مثل الايكوزانويدات Eicosanoids (الايكوستاتينات Eicostatins) مثل البروستجلاندينات Prostaglandins والليكوترانات Leucotriens . ولهذا تعتبر موادا غذائية أساسية Essential Nutrients . وتسمى بالأحماض العضوية الأساسية Essential Fatty acids .

Common Name	Systematic Name	Abbreviation	Structure	Melting Point (°C)
A. Saturated fatty acids				
Capric	*n*-Decanoic	10:0	$CH_3(CH_2)_8COOH$	31.6
Lauric	*n*-Dodecanoic	12:0	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	44.2
Myriatic	*n*-Tetradecanoic	14:0	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	53.9
Palmitic	*n*-Hexadecanoic	16:0	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	63.1
Stearic	*n*-Octadecanoic	18:0	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	69.6
Arachidic	*n*-Eicosanoic	20:0	$CH_3(CH_2)_{18}COOH$	76.5
Behenic	*n*-Docosanoic	22:0	$CH_3(CH_2)_{20}COOH$	81.5
Lignoceric	*n*-Tetracosanoic	24:0	$CH_3(CH_2)_{22}COOH$	86.0
Cerotic	*n*-Hexacosanoic	26:0	$CH_3(CH_2)_{24}COOH$	85.5
B. Unsaturated fatty acids				
Palmitoleic	*cis*-9-Hexadecenoic	$16:1^{\Delta 9}$	$CH_3(CH_2)_5CH{=}CH(CH_2)_7COOH$	0
Oleic	*cis*-9-Octadecenoic	$18:1^{\Delta 9}$	$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH$	16
Linoleic	*cis,cis*,9,12-Octadecadienoic	$18:2^{\Delta 9,12}$	$CH_3(CH_2)_4CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$	5
Linolenic	all *cis*-9,12,15-Octadecatrienoic	$18:3^{\Delta 9,12,15}$	$CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$	−11
Arachidonic	all *cis*-5,8,11,14-Eicosatetraenoic	$20:4^{\Delta 5,8,11,14}$	$CH_3(CH_2)_4CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_3COOH$	−50
C. Branched and cyclic acids				
Tuberculostearic	l-(−)-10-Methyloctadecanoic		$CH_3(CH_2)_7CH(CH_3)(CH_2)_8COOH$	13.2
Lactobacillic	ω-(2-*n*-octylcyclopropyl)-octanoic		$CH_3(CH_2)_5CH{-}CH(CH_2)_9COOH$ (with CH_2 bridge)	29

لوحة (٤,١) أمثلة من الأحماض العضوية Fatty Acids الأكثر شيوعا في الطبيعة .وتبين اللوحة الآتي:

١- الاسم الشائع Common Name ٢- الاسم العلمي (النظامي Systematic Name) ٣- تمثيل بناء الحامض Abbreviation (أو عدد ذرات الكربون أو الهيكل الكربوني Carbon Skeleton) ٤- بناء الحامض Structure ٥- درجة انصهار الحامض Melting Point بوحدات C° . والرمز n يعني البناء المستقيم . والأحماض مبينة في ثلاث مجموعات A – المشبعة Saturated B – غير المشبعة Unsaturated C – المتشعبة والحلقية Branched and Cyclic . وجميع الأحماض مبينة بحالتها غير المتأينة . والهيكل الكربوني للأحماض غير المشبعة Unsaturated Fatty acids مبين كالآتي : الرقم إلى يسار الرمز (:) يعني عدد ذرات الكربون والرمز إلى يمين الرمز (:) يعني عدد الروابط الزوجية. ويعني الرمز Δ وما يحمل من أرقام مواقع الروابط الزوجية بين تلك الأرقام والرقم الذي يليها مباشرة . فمثلا يعني الرقم ٩ أن الرابطة تتواجد بين ذرتي الكربون ٩ و١٠ . وهذه الطريقة في تمثيل البناء لا توضح البناء الإلكتروني للروابط الزوجية . والسبب أن جميع الروابط الزوجية من النوع المتماثل Cis . وتمتلك جميع الأحماض العضوية عند رقم حموضة pH يساوي ٧,٠ مجموعة كربوكسيل سالبة الشحنة (متأينة). وترقم ذرات الكربون ابتداء من مجموعة الكربوكسيل والتي تأخذ رقم واحد . وتدعى آخر ذرة كربون بالذرة أوميجا Omega ويرمز لها بالرمز ω .

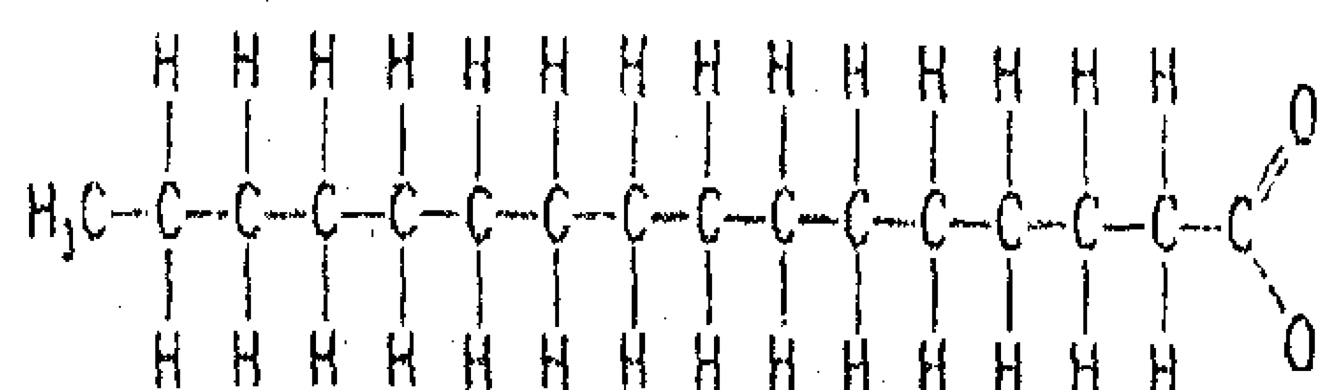
الخواص الفيزيائية للأحماض العضوية:

يمكن تلخيص أهم خصائص الأحماض العضوية بالآتي :

1- تـزداد درجة انصهارها بزيادة عدد ذرات الكربون. فكلما زاد طول الجزء الهيدروكربوني كلما زادت درجة صلابتها.

2- تـزداد درجة انصهارها (تقل درجة سيولتها) كلما قل عدد الروابط الزوجية. فكلما زاد عدد الروابط غير المشبعة كلما قلت درجة انصهارها.

وهاتان الخاصيتان تمتلكهما مجموعة الاسيل في اللبيدات المختلفة وبالتالي تؤثر على درجة انصهارها ودرجة سيولتها . فالأعلى درجة انصهار يعنى أنها تحوي نسبة اكثر من الأحماض العضوية المشبعة و/أو تمتلك سلاسل كربونية طويلة والعكس صحيح. ويفسر هذا الفرق بين الشحوم الحيوانية والزيوت النباتية في درجة الانصهار والسيولة . فالشحوم صلبة عند درجة حرارة الغرفة لاحتوائها على مجموعات الأسيل المشبعة و/أو الطويلة بينما الزيوت تحوي على مجموعات الأسيل غير المشبعة و/أو القصيرة. وتكون مشتقات الأحماض العضوية التي يقل فيها عدد ذرات الكربون عن (12) اكثر سيولة عند درجة حرارة الغرفة ,وإن كانت مشبعة كما هو الحال في الزبدة Butter.



Palmitate

(Ionized form of palmitic acid)

stearic acid (saturated)

Oleate

(Ionized form of oleic acid)

(a) Saturated fatty acid: stearic acid

$H-C-(CH_2)_7-CH_3$

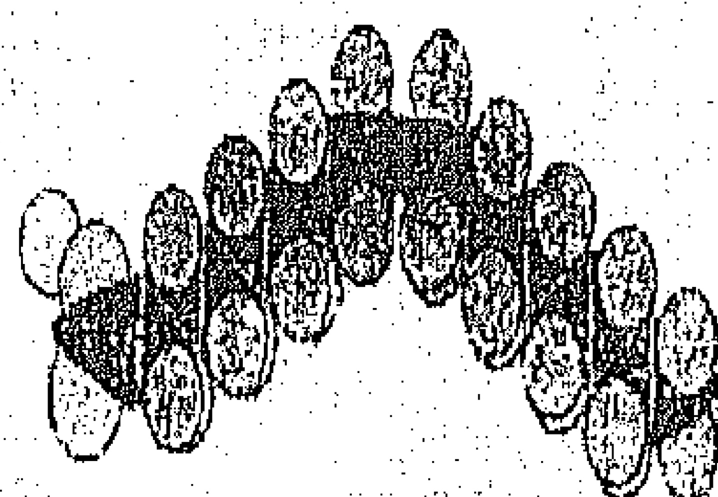
$H-C-(CH_2)_7-COOH$

Oleic acid (cis)

$CH_3-(CH_2)_7-C-H$

$H-C-(CH_2)_7-COO^-$

Elaidic acid (trans)



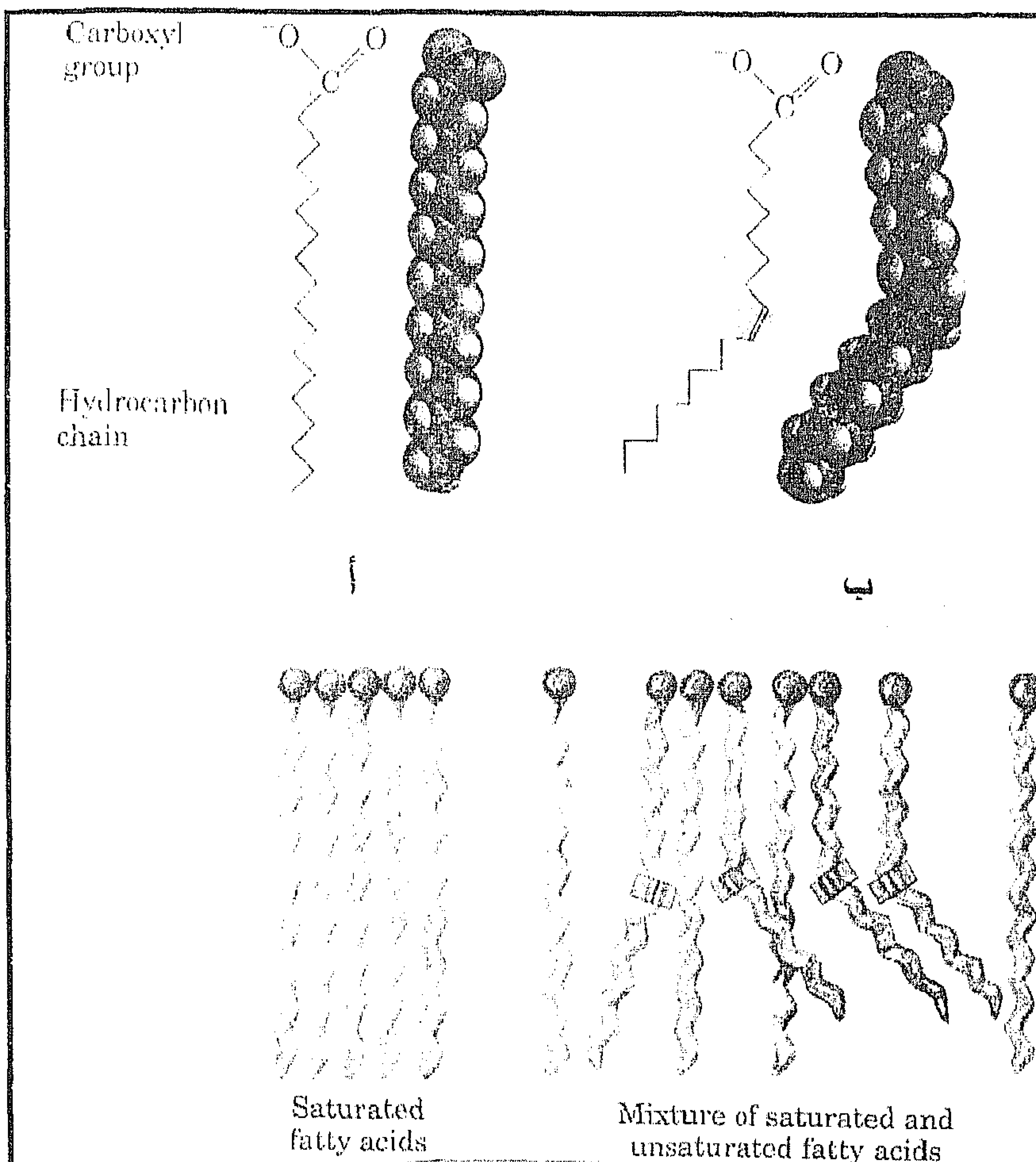
(b) Unsaturated fatty acid: oleic acid





رسم (٤,٣) الصيغة البنائية لبعض الأحماض العضوية الأكثر شيوعا

أ-مبين نموذج البناء المستقيم لكل من أ- حامض البالميتيك Palmitic Acid ب- حامض الأوليك Oleic Acid ج- حامض الايديك Elaidic Acid و د- حامض الستياريك . لاحظ البناء المتماثل Cis لحامض الأوليك والمختلف Trans لحامض الايديك . ومبين نموذج الحيز الممتلئ لحامض الستياريك المشبع Stearic Acid وحامض الأوليك Oleic Acid غير المشبع. ٣-الروابط الزوجية في الأحماض العضوية غير المشبعة متباعدة بمقدار مجموعة ميثيلين Methylene . ومجموعة الكربوكسيل الطرفية متواجدة في جميع الأحماض العضوي.



رسم (٤,٤) التجمعات الجزيئية للأحماض العضوية

مبين نموذجين لبناء كل من أ- حامض عضوي مشبع ب- حامض عضوي غير مشبع ج- تجمع لجزيئات الحامض المشبع د- لخليط من كليهما . ويوضح الرسم البناء المستقيم(سلسلة الهيكل الكربوني Hydrocarbon Chain) للحامض المشبع وغير المستقيم للحامض غير المشبع ومجموعة الكربوكسيل . و يوضح الرسم أيضا درجة التقارب بين جزيئات الحامض المشبع وعدمها بين جزيئات الخليط . ويعزى هذا لوجود انكسار في بناء الهيكل الكربوني (كوع Kink) للحامض غير المشبع بسبب الرابطة الزوجية من النوع Cis . ويمنع وجود الكوع في الذيل غير القطبيNone Polar Tail تلاصق الجزيئات معا (اقترابها معا) . وعدم إمكانية التقارب هذه بين الجزيئات يكسبها صفة السيولة حتى عند درجات متدنية نسبيا مقارنة مع غياب مثل هذا الكوع للأحماض العضوية المشبعة والتي تتصلب بسرعة حتى عند درجات حرارة مرتفعة نسبيا مثل درجة حرارة الغرفة أو حتى درجة حرارة الجسم .

التصبن والمنظفات

عملية التصبن هي تحليل الزيوت والشحوم بوجود أحد القواعد القوية مثل هيدروكسيد الصوديوم أو البوتاسيوم والمكونة للصابون والجلسرول . فتتحرر الأحماض العضوية كأملاح الصوديوم أو البوتاسيوم . وأملاح الأحماض العضوية لأيونات البوتاسيوم قليلة الصلابة وجيدة الإذابة في الماء . أما أملاح الصوديوم أكثر صلابة ومعتدلة الذوبان في الماء . وأملاح الأحماض العضوية لأيونات الكالسيوم والحديد والمغنيسيوم غير ذائبة في الماء . والماء الذي يحوي مثل هذه الأملاح لا يذوب فيه الصابون جيدا وتعرف هذه الظاهرة بعسر الماء .

ولقد تم تصنيع منظفات صناعية لا تمتلك مثل هذا النقص وأشهرها المنظف كبريتات دودسيل الصوديوم (SDS) Sodium Dodecyl Sulphate . ويتكون هذا الجزيء من اثنتي عشرة ذرة كربون مستقيمة ومنتهية بمجموعة الكبريتات المتأينة بدل مجموعة الكربوكسيل. وأملاح هذا الحامض مع الأيونات ثنائية الشحنة أقدر على الذوبان في الماء منه لأملاح الصوديوم والبوتاسيوم .

وتتجمع المنظفات في الوسط المائي, بغض النظر عن بنائها الكيميائي , إلى كرات صماء تعرف بالميسيلات Micelles لتحقق أكبر اتصال للأجزاء القطبية وأقل اتصال للأجزاء غير القطبية مع الماء . وتتكون جميع المنظفات بما فيها الصابون من رأس قطبي محب للماء وذيل واحد غير قطبي كاره للماء . فهي مركبات مزدوجة المحبة للماء والمذيبات غير القطبية.

وتنتقل الأحماض العضوية في الدم مرتبطة مع الألبيومين من النسيج الدهني إلى باقي أنسجة الجسم لحرقها وإنتاج الطاقة . وتزود الأحماض العضوية تقريباً ما نسبته (40%) من احتياجات الجسم من الطاقة للإنسان البالغ متزن التغذية

وفي حالة راحة تامة. وهي المصدر الوحيد للطاقة في الإنسان العامل بكد أو الطائر المهاجر أو الإنسان الصائم أو الحيوان في بياته الشتوي (Hibernating) .

الليبيدات البسيطة (الزيوت النباتية والشحوم الحيوانية) :

تعرف الليبيدات البسيطة أيضا بالليبيدات المتعادلة Neutral lipids . وتتكون الزيوت النباتية والشحوم الحيوانية من نوعين من المركبات (الأحماض العضوية والجلسرول). والجلسرول Glycerol مركب عضوي ثلاثي ذرات الكربون .وينتج الجلسرول من اختزال مجموعة الألدهيد في سكر الجلسرالدهيد Glycealdehyde أو من اختزال مجموعة الكربونيل في سكر الاسيتون ثنائي الهيدروكسيل Dihydroxy Acetone إلى كحول . ويمتلك الجلسرول ثلاث مجموعات هيدروكسيل قابلة للتفاعل مع ثلاثة جزيئات متماثلة أو مختلفة من الأحماض العضوية. وتتكون الزيوت والشحوم بإزالة الماء Dehydration(Condensation) Synthesis وبتكوين ثلاث روابط استر نتيجة تفاعل مجموعات الكربوكسيل الحامضية مع مجموعات الهيدروكسيل . إذن الزيوت والدهون هي نتيجة لاتحاد ثلاثة أحماض عضوية مع كحول الجلسرول من خلال ثلاث روابط أستر. ويعرف الحامض العضوي المرتبط (الفاقدة لمجموعة الهيدروكسيل) بمجموعة الأسيل Acyl Group أو باقي الحامض العضوي Fatty Acid Residue. ولهذا ليس غريبا أن تسمى الزيوت والدهون بالجلسرول ثلاثي الأسيل . وتكثر مجموعات الأسيل غير المشبعة في الزيوت النباتية وبعض زيوت الأسماك. وتكثر مجموعات الأسيل المشبعة في الشحوم الحيوانية .

وتشمل الزيوت والدهون أيضا الوسائط الأيضية مثل الجلسرول أحادي الأسيل وثنائي الأسيل .ويمتلك الجلسرول ثلاثي الأسيل الذي يحوي ثلاثة أحماض عضوية مختلفة مركزا نشطا ضوئيا . ولهذا فهناك نوعان من البناء لمثل هذه المركبات , نوع D و نوع L . والأخير هو السائد في النظام البيولوجي .

وظيفة الليبيدات المتعادلة

أهم وظائف الزيوت والدهون هو إنتاج الطاقة عند الحاجة وتخزين الطاقة في حالات الوفرة .وتخزن الزيوت النباتية في البذور والثمار لكثير من النباتات. وتخزن الشحوم الحيوانية في الأنسجة الدهنية (Adipose Tissues). والنباتات قادرة على تحويل الزيوت إلى سكر الجلوكوز بينما تفتقر الخلايا الحيوانية لهذه المقدرة . ويعزى هذا لوجود أوعدم وجود العضي Organelle المعروف بالجليوكسيزوم Glyoxysome . وهو يحوى المعبر الأيضي الجليوكسيليت Glyoxylate Pathway. وتحلل الزيوت والدهون مائياً Hydrolysis إلى مكوناتها من الأحماض العضوية والجلسرول بفعل الإنزيمات المحفزة على تحليلها وتسمي (Lipases) .

وتعتبر الزيوت والدهون مصدرا ممتازا للطاقة فهي تشبه الوقود لآلة من صنع الإنسان . وينتج غرام واحد من الزيوت أوالدهون من الكالوري ضعف مثيله من البروتينات والكربوهيدرات (تقدر بحوالي 9 كالوري لكل غرام) . فهي مخزون مركز من الطاقة الكيميائية .ويعزى هذا لتواجدها أو تخزينها خالية من الماء (غير مميأة Dehydrated) ولدرجة اختزالها العالية (قلة ذرات الأكسجين في بناءها) . وهي مصدر طويل الأمد من الطاقة مقارنة مع الكربوهيدرات. فالزيوت والدهون هي الطريقة المثلى لتخزين الطاقة بأقل حجم ووزن ممكن .

ويمتلك جسم الإنسان البالغ حوالي 16 كغم شحوماً والتي تحوي ما مقداره 144000 كيلو كالوري تكفي حاجات الجسم من الطاقة لأسابيع . بينما يمتلك جسم الإنسان البالغ فقط 0.5 كيلو غرام من الكربوهيدرات والتي تحوي ما مقداره 2000 كيلو كالوري .وهذه تكفي حاجات الجسم في حالة الراحة لساعات قليلة , وفي حالة العمل الشاق لأقل من ساعة .

وبالإضافة لدورها الرئيسي كمخزون للطاقة , فهي ذات دور في العزل الحراري . فيمنع تواجد الأنسجة الدهنية بطبقة تحت الجلد Subcutaneous مباشرة سهولة فقد واكتساب الحرارة من وإلى الجسم . وهذه الطبقة أكثر سمكا في الإناث منها في الذكور. وتزداد هذه الطبقة سمكا في الحيتان والحيوانات البحرية الكبيرة والحيوانات القطبية . ويعمل تواجد الأنسجة الدهنية حول أعضاء الجسم الداخلية على حمايتها وتثبيتها في أماكنها.

التزنخ والسمنة النباتية

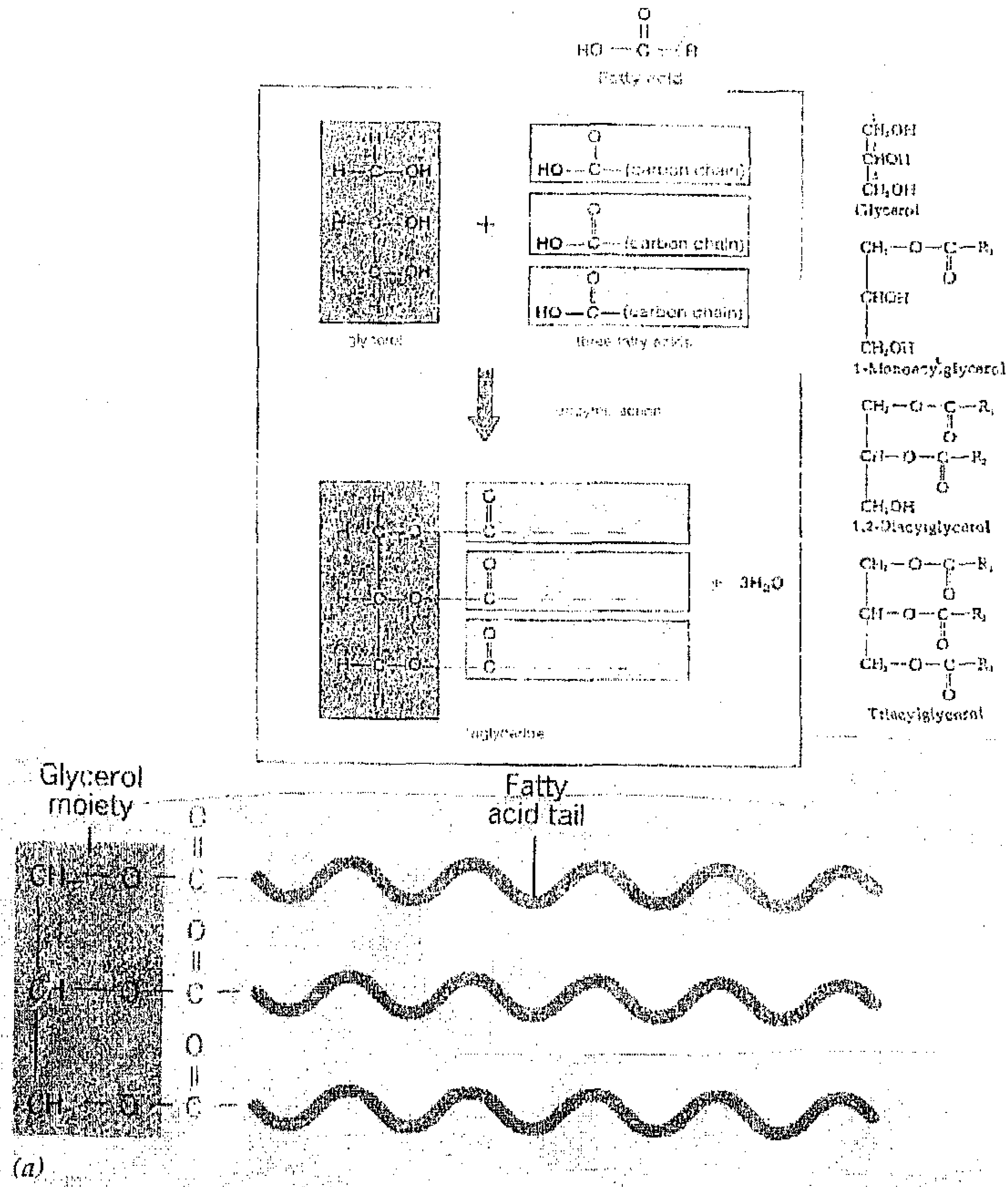
تتأكسد الأحماض العضوية غير المشبعة عند تعرضها للجو بأكسجين الهواء ذاتياً Autoxidation إلى مركبات سامة وذات رائحة كريهة وطعم رديء . وتسمي هذه العملية بعملية التزنخ Rancidity . ويسمى الدهن بالمتزنخ (Rancid Fat) . ويعزى هذا لوجود الروابط الزوجية عالية النشاط الكيميائي نسبياً. وينتج عن التزنخ مواد متنوعة من مشتقات الأكسجين Peroxides وبعض المواد الراديكالية شديدة الفعالية Superoxide Radicals والسمية . ويمكن إقلال أو منع عملية التزنخ بإضافة مضادات التأكسد (Antioxidant) مثل فيتامين (E) و (C) أو بإشباع الروابط غير المشبعة في مجموعات الأسيل . ويتم هذا بإضافة الهيدروجين (عملية تسمي الهدرجة Hydrogenation) كما في صناعة الكثير من منتجات الزيوت النباتية الصلبة (السمنة النباتية الصناعية) مثل المرجرين وزبدة الفول السوداني . ومع ذلك الزيوت اكثر ذوبانا في الوسط المائي وبالتالي اكثر سهولة في الهضم والانتقال والامتصاص والاستعمال كمصدر طاقة .

ومن مبررات صناعة السمنة النباتية هوالآتي :

1- تفضيل ربات البيوت لاستخدام مادة دهنية صلبة بدلا من الزيوت السائلة . وذلك لمنع فصلها من الوسط المائي إلى سطح الوجبة الغذائية . ويعتبر هذا غير محبذ عند عرض الطعام .

2- تمنع الهدرجة الأكسدة التلقائية للروابط الزوجية بأكسجين الهواء .

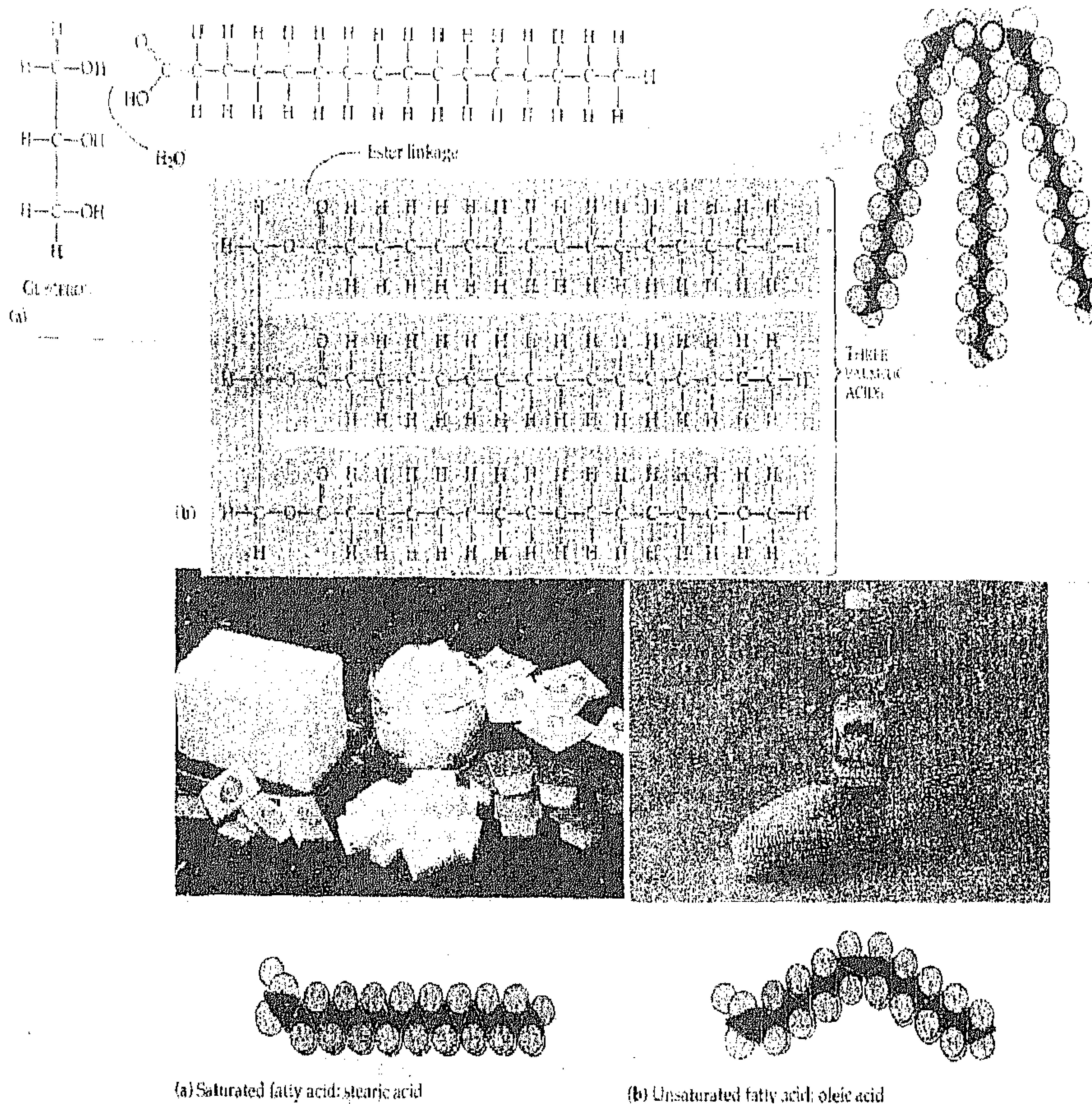
3- يوصى الأطباء باستخدام الزيوت النباتية وخاصة لمرضى القلب لأنها تفتقر إلى مادة الكولسترول المتواجد في الشحوم الحيوانية . والذي يعتبر المساهم الرئيس في تصلب الشرايين .فهو يكون ترسبات دهنية على الأوعية الدموية ويسبب أمراض الجهاز الدوري بما يعرف باسم Atherosclerosis مثل أمراض القلب . كما ويزيد من احتمال تكون الجلطات والنوبات القلبية .



رسم (٤,٥) تكوين وبناء الليبيدات المتعادلة الدهون (الشحوم) الحيوانية والزيوت النباتية

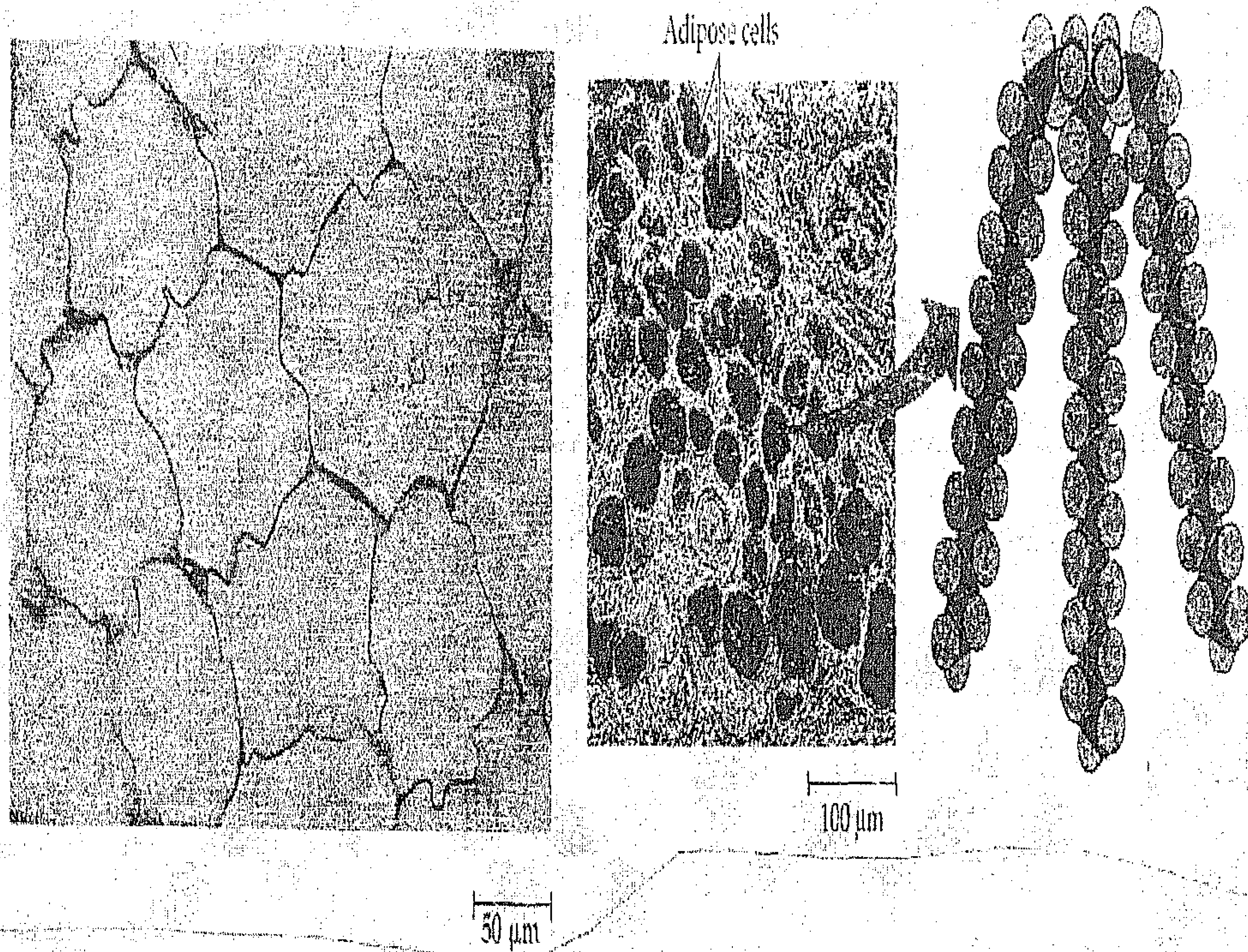
أ- وحدات البناء لجزيء الدهن Fat أو الزيت Oil هي جزيء جلسرول وثلاث جزيئات من الأحماض العضوية . وترتبط الأحماض العضوية برابطة أستر لكل مجموعة هيدروكسيل في جزيء الجلسرول . ويتم هذا بإزالة ثلاث جزيئات من الماء (يفقد جزيء ماء لكل حامض عضوي يتم ربطه برابطة أستر).ولهذا فان الاسم العلمي للشحوم الحيوانية Animal Fats والزيوت النباتية هو ثلاثي أسيل الجلسرول أو ثلاثي الجلسيرايد Triacyl Glycerol(Triglyceride)

ب- ناتج الارتباط هو جزيء الدهن الحيواني أو الزيت النباتي . والمبين هنا في الرسم هو جزيء لدهن حيواني وجزيء لزيت نباتي . ويتم التصنيع بفعل إنزيمات متخصصة ويتضمن تكوين الوسائط الأيضية وهى أحادى أسيل الجلسرول Monoacyl Glycerol وثنائي أسيل الجلسرول Diacyl Glycerol . ويمثل الجزء الهيدروكربوني من سلسلة الكربون Carbon Chain للحامض العضوي بالرمز R (R-COOH). وهو الجزء المتنوع غير القطبي.



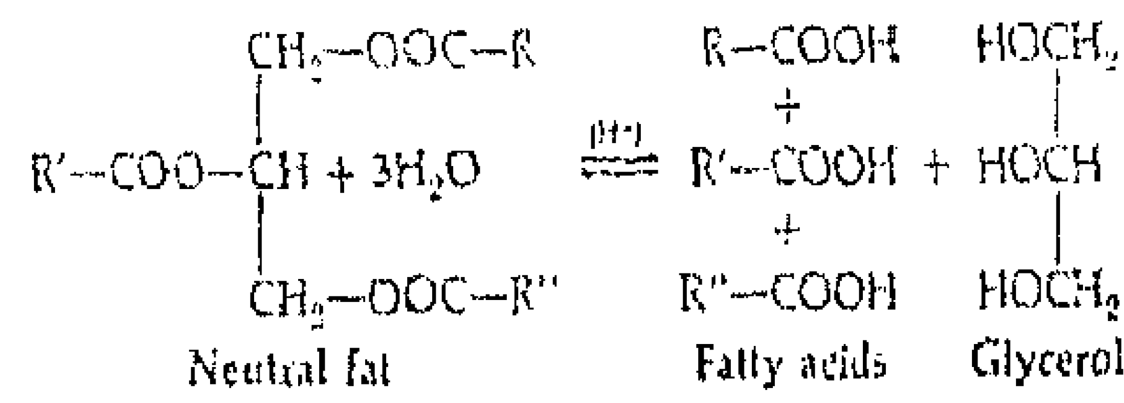
رسم (٤،٦) مقارنة بين الشحوم الحيوانية والزيوت النباتية

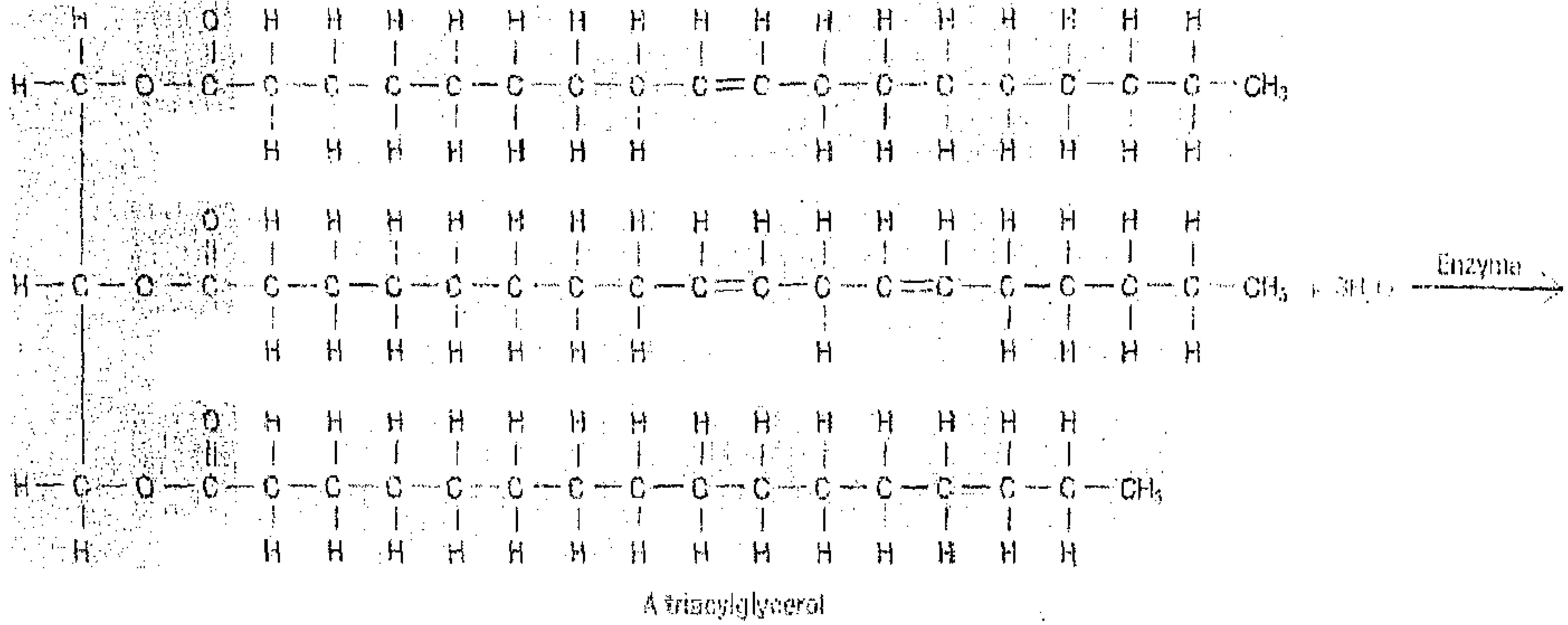
(١) الشحوم الحيوانية مرتفعة درجة الانصهار (صلبة عند درجة حرارة الغرفة) وتكثر فيها بواقي الأحماض العضوية المشبعة مثل حامض الستياريك Stearic Acid والباليمتيك Palmitic Acid . لاحظ وجود ثلاثة جزيئات من الأحماض المشبعة (حامض الباليمتيك) في جزيء الدهن الصلب. والدهون التي تحوي أحماضا عضوية مشبعة في بنائها تكون أكثر صلابة من تلك التي تحوي أحماضا عضوية غير مشبعة لنفس الأسباب أنفة الذكر . وتعتمد سيولة الدهون أيضا على طول الهيكل الكربوني (عدد ذرات الكربون) . فبزيادة عدد ذرات الكربون تزداد صلابة الدهن والعكس صحيح . والزبدة Butter صلبة ولكنها أقل درجة انصهار من الشحوم لكثرة الأحماض العضوية المشبعة قصيرة الطول (قليلة عدد ذرات الكربون) . بينما الزيوت النباتية قليلة درجة الانصهار (سائلة عند درجة حرارة الغرفة) لكثرة الأحماض العضوية غير المشبعة مثل حامض الأولييك Oleic Acid واللينوليك والآراكيدونيك Arachidonic Acid. ومبين بنموذج الحيز الممتلئ لكل من حامض الستياريك وجزيء دهن مشبع وحامض الأوليك . (Campbell1997)

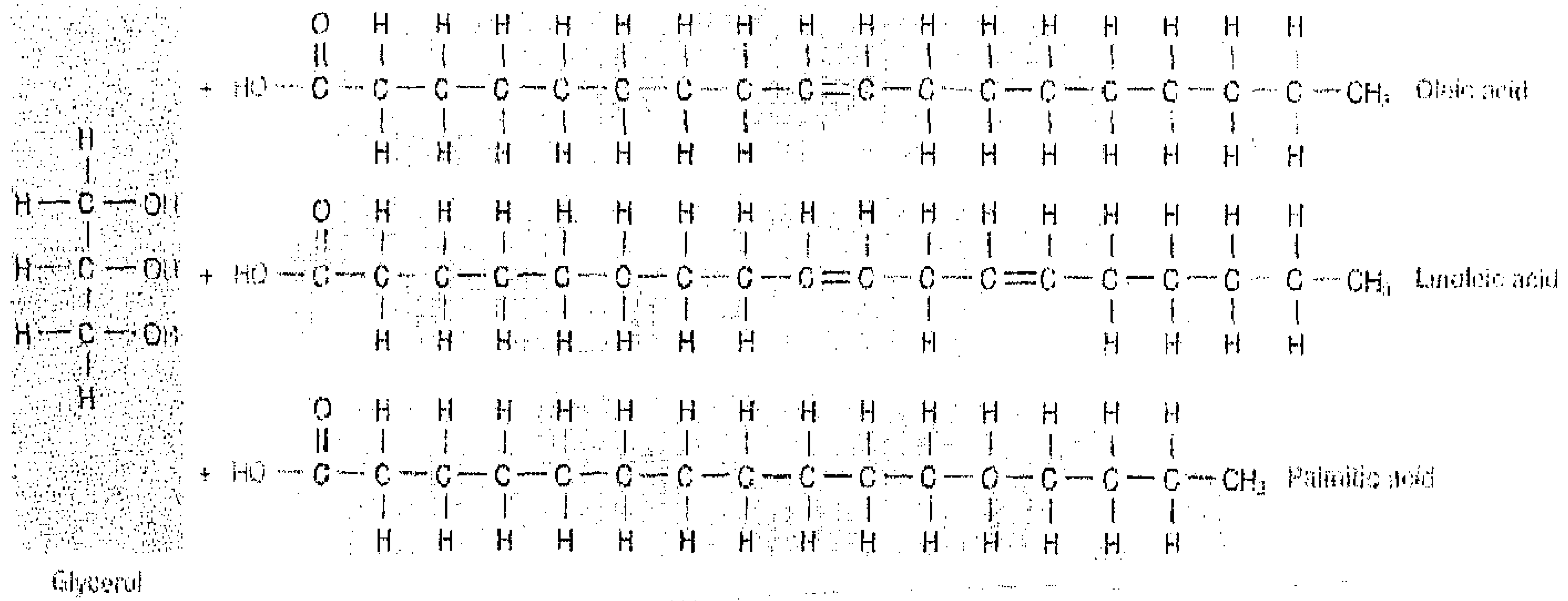


رسم (٤,٧) دور الكربون المهدرج في خصائص الدهون :

أ- خلايا النسيج الدهني كما شوهدت بالمجهر الضوئي (LM) . يخزن الإنسان وغيره من الثدييات الدهون في خلايا متخصصة (Adipose Cells) تكون الأنسجة الدهنية (Adipose tissue) .ب- وكل خلية تقريبا ممتلئة بحبيبة دهنية كبيرة (لون اسود داكن). وتخزن الدهون في الخلايا الدهنية على شكل تجمعات كبيرة تشغل معظم حيز الخلية . وكل تجمع يحوي العديد من الجزيئات الدهنية .ويلعب الدهن المخزن دور الوقود للخلية ووسادة حامية وعازل حراري ج- نموذج الحيز الممتلئ لأحد جزيئات الدهون موضحا الذيول الثلاثة Tails من الكربون المهدرج غير القطبية None polar Tail متصلة مع الرأس القطبي Polar Head والذي يحوي ذرات الأكسجين . والروابط في جزء الكربون المهدرج غير القطبية مسؤولة عن سلوك الدهون الكاره للماء Hydrophobic . ومركبات الكربون المهدرج قادرة على تخزين كمية عالية من الطاقة الكيميائية الكامنة .والمحروقات المستخدمة لدفع الماتورات المختلفة على العمل مكونة من كربون مهدرج . فالكربون المهدرج في ذيول جزيئات الدهون يعمل كوقود مخزون في جسمك لدفع ماتورات جزيئية على العمل للقيام بالأنشطة الخلوية المختلفة .

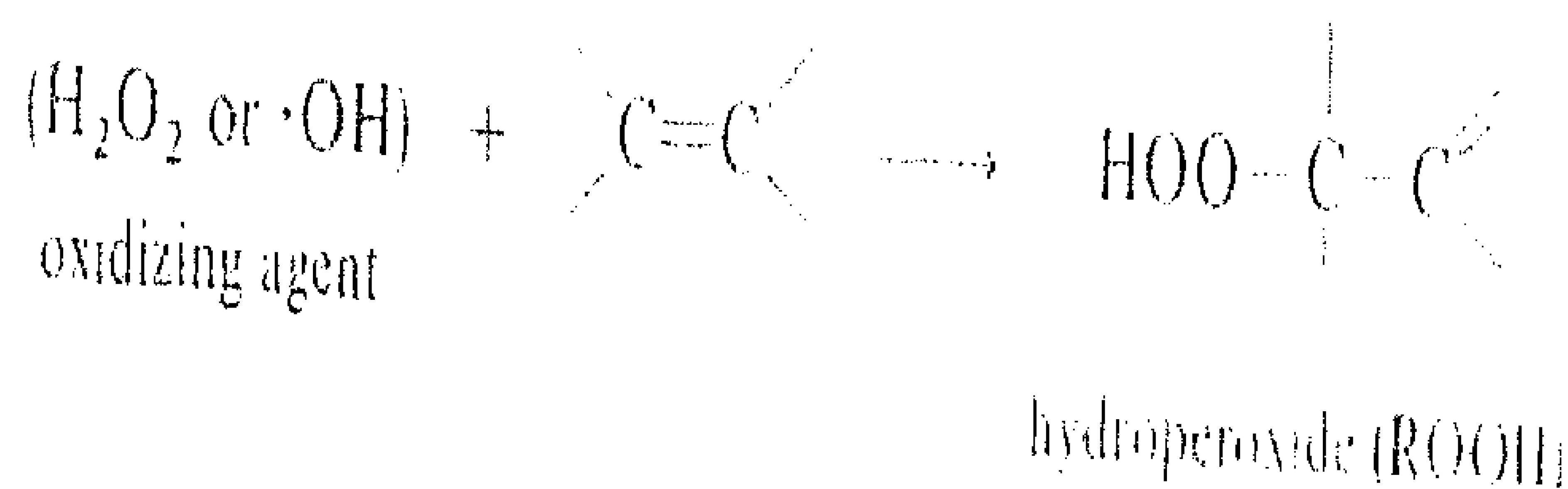




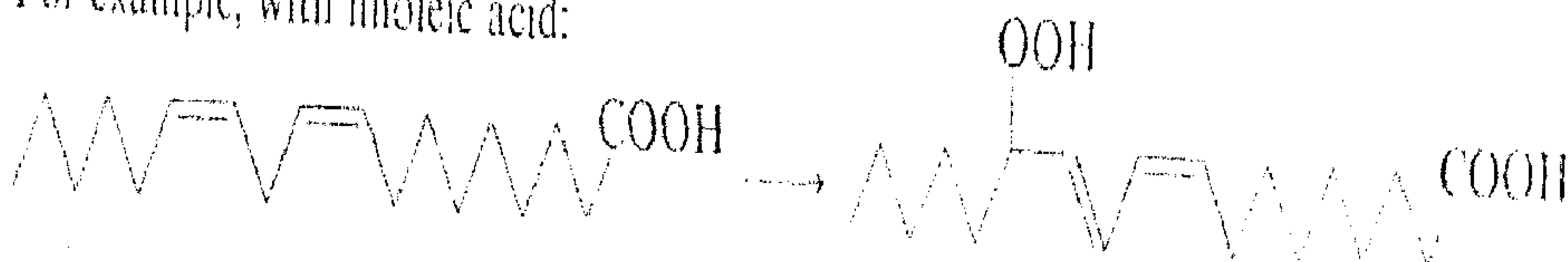


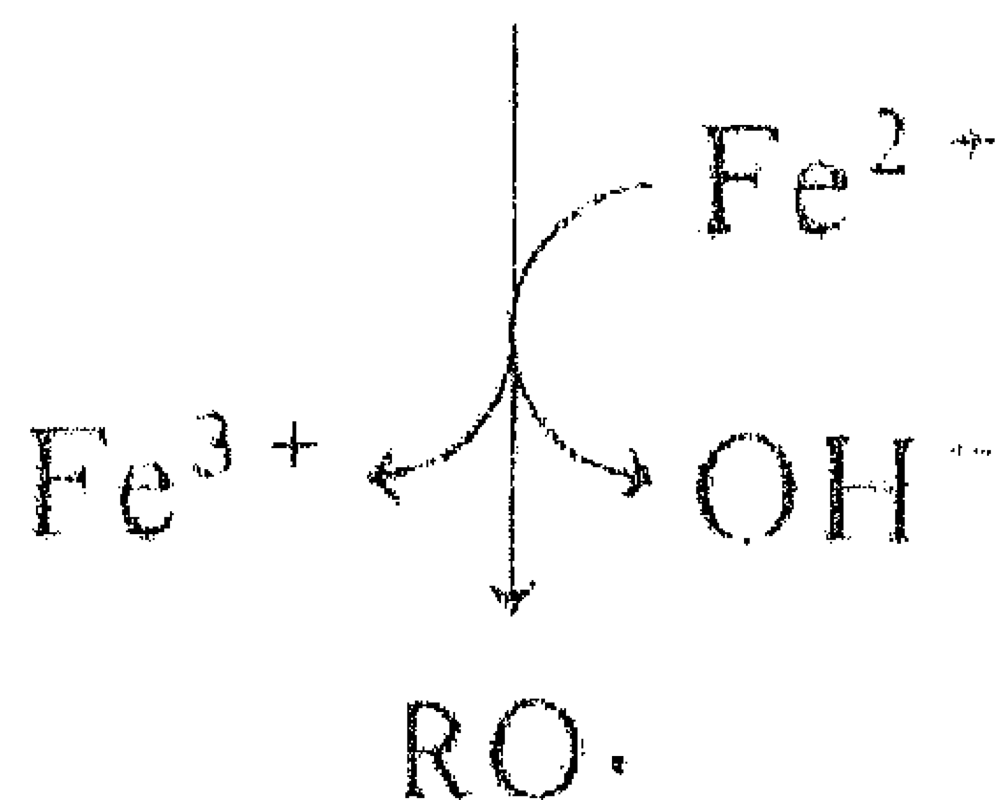
رسم (٤,٨) تحليل الدهون والزيوت .

ينتج ثلاثة جزيئات من الأحماض العضوية وجزيء جلسرول من التحليل المائـي الحامضـي لجـزيء ثلاثـي أسيل الجلسرول . وينتج الصابون , ملح الأحماض العضويـة ($R\text{-}COO^-Na^+$) من تحليل الدهون والزيوت بوجود قاعدة قوية مثل هيدروكسيد الصوديـوم (غير مبين هنا)، وتعرف هذه العملية بالتصبن Saponification. وكما تحلل الزيوت والدهون بفعل إنزيمات متخصصة . ويتم هذا بإضافة ثلاثة جزيئات من الماء لروابط الاستر. لاحظ وجود الأحماض المشبعة وغير المشبعة في الجزيء . ومثلت الأحماض غير المشبعة كبناء مستقيم للتبسيط فقط . فهناك كوع حيث توجد رابطة زوجية نوع cis .



For example, with linoleic acid:





رسم (٤،٩) تزنخ الدهون .

يعزى تزنخ الدهون لمقدرتها على التفاعل (التأكسد) مع أكسجين الجو ولوجود الروابط الزوجية . فمثلا تتأكسد الأحماض العضوية غير المشبعة بالأكسجين أو مشتقات الأكسجين النشطة مثل فوق أكسيد الهيدروجين Hydrogen Peroxide $=H_2O_2$ أو راديكال البيروكسي Peroxy Radical OH^* لتكوين فوق أكاسيد الأحماض العضوية المتنوعة Hydroperoxide (R-OOH). وبوجود الحديد يختزل الأخير إلى راديكال البيروكسي النشط Peroxy Radical. ومبين تزنخ حامض اللينوليك Linoleic Acid وأحد النواتج المحتملة .

الليبيدات المركبة:

الليبيدات الفوسفورية (الفوسفوليبيدات):

الفوسفوليبيدات (الليبيدات الفوسفورية Phospholipids) عناصر بناء أساسية . فهي مكون رئيس وهام لجميع الأغشية البيولوجية وتشكل الإطار الأساسي لها . فتتواجد الليبيدات الفوسفورية في الأغشية البيولوجية لمقدرتها التلقائية على تكوين تجمع ثنائي الطبقة الدهنية Lipid Bilayer.

لبيدات الجلسرول الفوسفورية :

تتكــون فوسفوليبيدات الجلسرول Glycerphospholopids من ثلاثة أحماض (اثنان منها عضوية والثالث حامض الفوسفوريك غير العضوي) مرتبطة بثلاث روابط إستر إلى الجلسرول . فهي تحتوي على جزيء جلسرول واحد وحامضين عضويين مرتبطين مع ذرات الكربون رقم واحد ورقم اثنين لجزيء الجلسرول كمجموعتي اسيل . ويسمى هذا المركب ثنائي اسيل الجلسرول Diacylglycerol =DAG. وينتج من ارتباط ذرة الكربون رقم (3) في الأخير مع حامض الفوسفوريك المركب ثنائي أسيل فوسفات الجلسرول Diacylglycerol Phosphate =DAGP والمعروف باسم حامض الفوسفاتيديك Phosphatidic Acid . ويتكون جزيء فوسفوليبيدات الجلسرول الكامل بعد إضافة أحد المركبات الكحولية المتعادلة أو المشحونة إلى حامض الفوسفاتيديك (فوسفات الجلسرول ثنائي الأسيلDAGP)

إذن يتكون جزيء فوسفوليبيدات الجلسرول الكامل من مادة كحولية ومن بواقي لحامضين عضويين وحامض الفوسفوريك وجزيء الجلسرول . ويوجد في كامل الجزيء رابطة الفوسفات ثنائية الإستر. وجميعها تعتبر مشتقات لحامض

الفوسفاتيديك . وينتج من ارتباط حامض الفوسفاتيديك مع مركب كحولي الجريئات المختلفة من الفوسفوجلسيريدات .ونذكر من المركبات الكحولية الآتي :

1- الحامض الأميني سيرين Serine منتجاً فوسفاتيدات السيرين(Phosphatidyl Serine= PS).

2- الكحول النيتروجيني ايثانول الأمين منتجا فوسفاتيدات إيثانول الأمين (Phosphatidyl Ethanol Amine= PEA) والمعروفة باسم السيفالينات (Cephalins). وقد تنتج فوسفاتيدات إيثانول الأمين من إزالة مجموعة الكربوكسيل للحامض الأميني سيرين في الجزيء السابق .

3- كحول الكولين Choline مكوناً فوسفاتيدات الكولين (Phosphatidyl Choline = PC) والمعروفة باسم الليسيثينات (Lecithins). وقد تنتج فوسفاتيدات الكولين بإضافة ثلاث مجموعات من الميثيل إلى مجموعة الأمين في جزيء فوسفاتيدات إيثانول الأمين .

3- كحول الجلسرول مكوناً فوسفاتيدات الجلسرول (Phosphtidyl Glycerol =PG).

ويمكن تمثيل بنائها بالآتي علما بان الجزء R-O-P-O- تعني حامض الفوسفاتيديك .

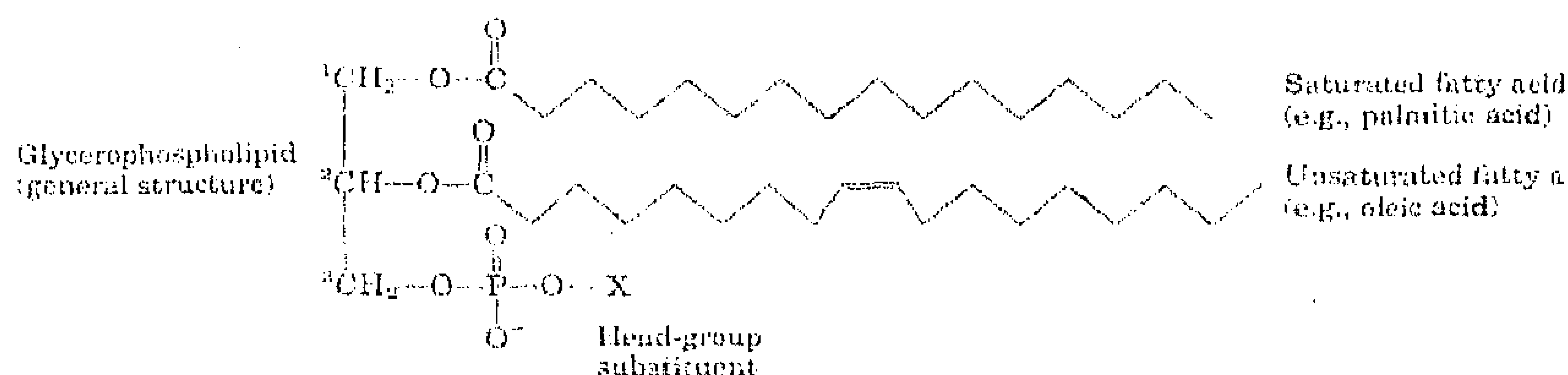
فوسفاتيدات السيرين	**$R\text{-}O\text{-}P\text{-}O - CH_2\text{-}CHNH_2\text{-}COOH$**
فوسفاتيدات ايثانول الأمين	**$R\text{-}O\text{-}P\text{-}O - CH_2\text{-}CH_2NH2$**
فوسفاتيدات الكولين	**$R\text{-}O\text{-}P\text{-}O - CH_2\text{-}CH_2N(CH_3)_3$**
فوسفاتيدات الجلسرول	**$R\text{-}O\text{-}P\text{-}O - CH_2\text{-}CH_2OH\text{-} CH_2OH$**

5- كحول الجلسرول ثنائي الأسيل مكوناً فوسفاتيدات الجلسرول ثنائي الأسيل والمعروف باسم الكارديولبين Cardiolipin = Phsphatidyl Diacyl Glycerol

6- كحول الاينوزيتول الحلقي أحادي أو ثنائي أو ثلاثي أو رباعي الفوسفات مكوناً فوسفاتيدات الإينوزيتول أحادية أو ثنائية أو ثلاثية أو رباعية الفوسفات

.(Phosphatidyl Inositol phosphates = $PIP_{1 or 2 or 3 or 4}$ = PIP_n)

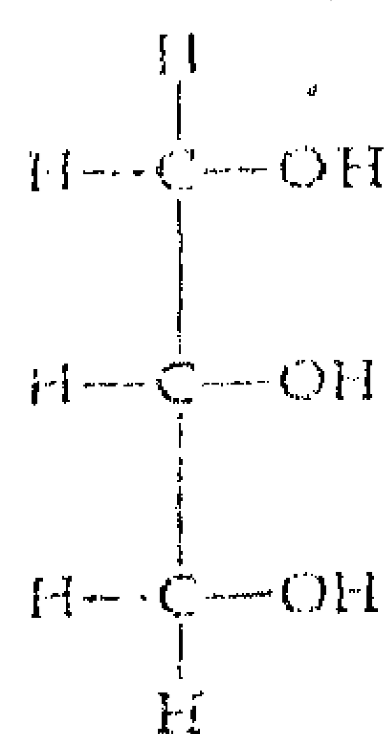
فمثلا كحول الاينوزيتول - 4،5 - ثنائي الفوسفات يكون مركبات فوسفاتيدات الاينوزيتول -5,4- ثنائية الفوسفات . (- Phosphatidyl Inositol 4,5- Bisphosphate = PIP_2).

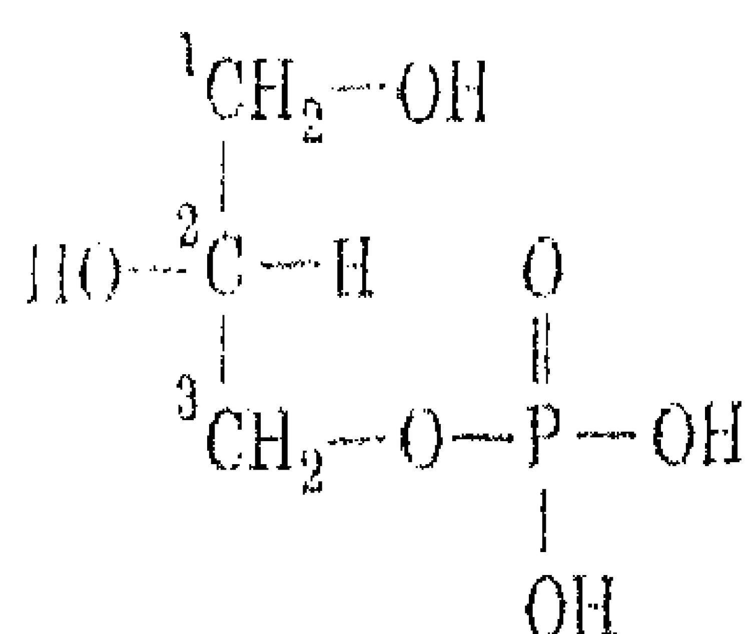


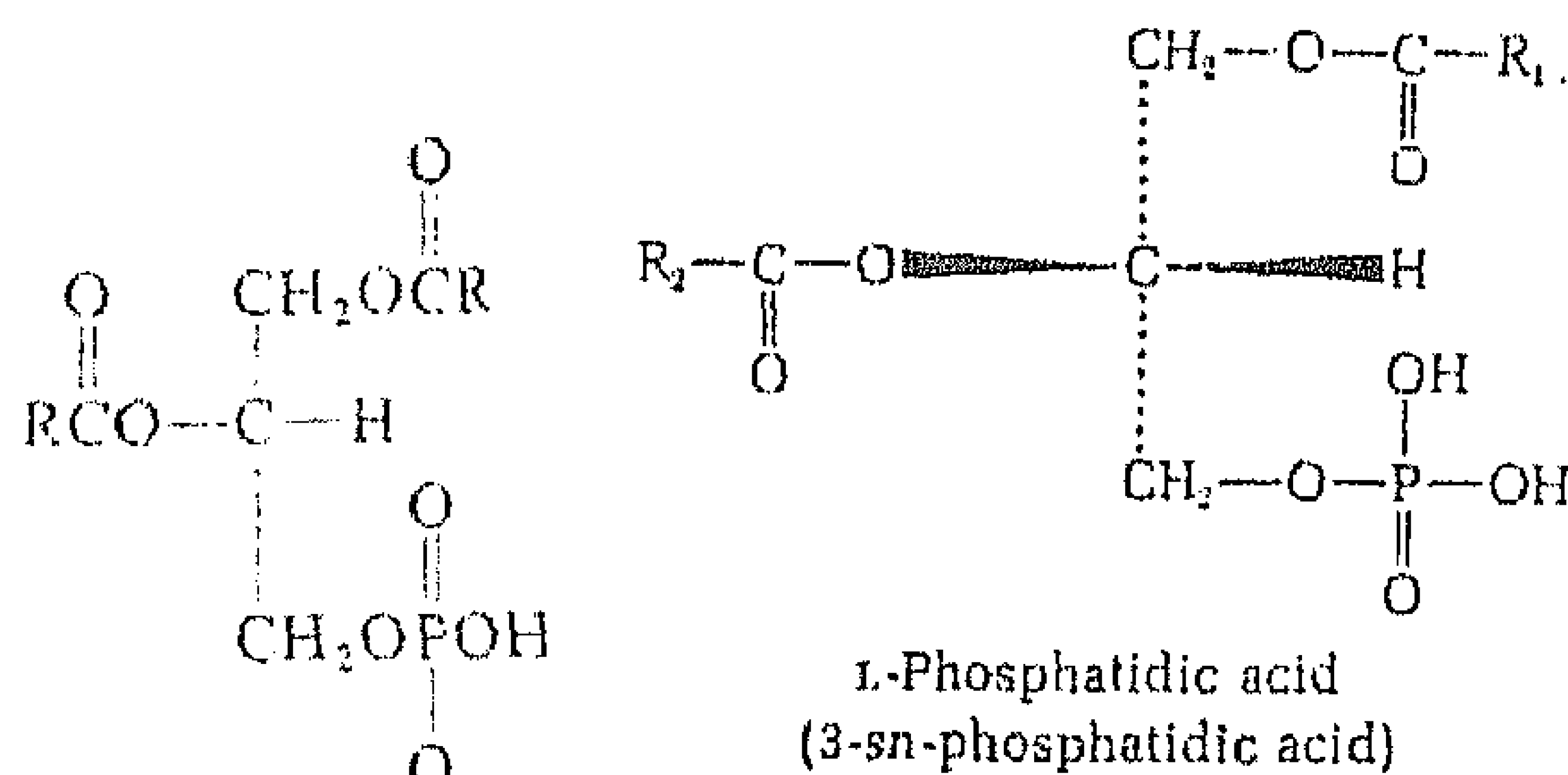
Name of glycerophospholipid	Name of X	Formula of X	Net cha (at pH
Phosphatidic acid	—	$-H$	−1
Phosphatidylethanolamine	Ethanolamine	$-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}H_3$	0
Phosphatidylcholine	Choline	$-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}(CH_3)_3$	0
Phosphatidylserine	Serine	$-CH_2-CH(COO^-)-\overset{+}{N}H_3$	−1
Phosphatidylglycerol	Glycerol	$-CH_2-CH(OH)-CH_2-OH$	−1
sphatidylinositol Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate	*myo*-Inositol *myo*-Inositol 4,5-bisphosphate	(ring structures: H, O—(P), OH, H, H, OH HO, O—(P), H H; HO, H, HO, OH, OH, H, H, H, OH)	−4
Cardiolipin (Diphosphatidylglycerol)	Phosphatidyl-glycerol	$-CH_2CH(OH)CH_2-O-P(=O)(O^-)-O-CH_2-CH(-O-C(=O)-R_1)-CH_2-O-C(=O)-R_2$	

لوحة (٢,٤) بعض فوسفو لبيدات الجلسرول الأكثر شيوعا .

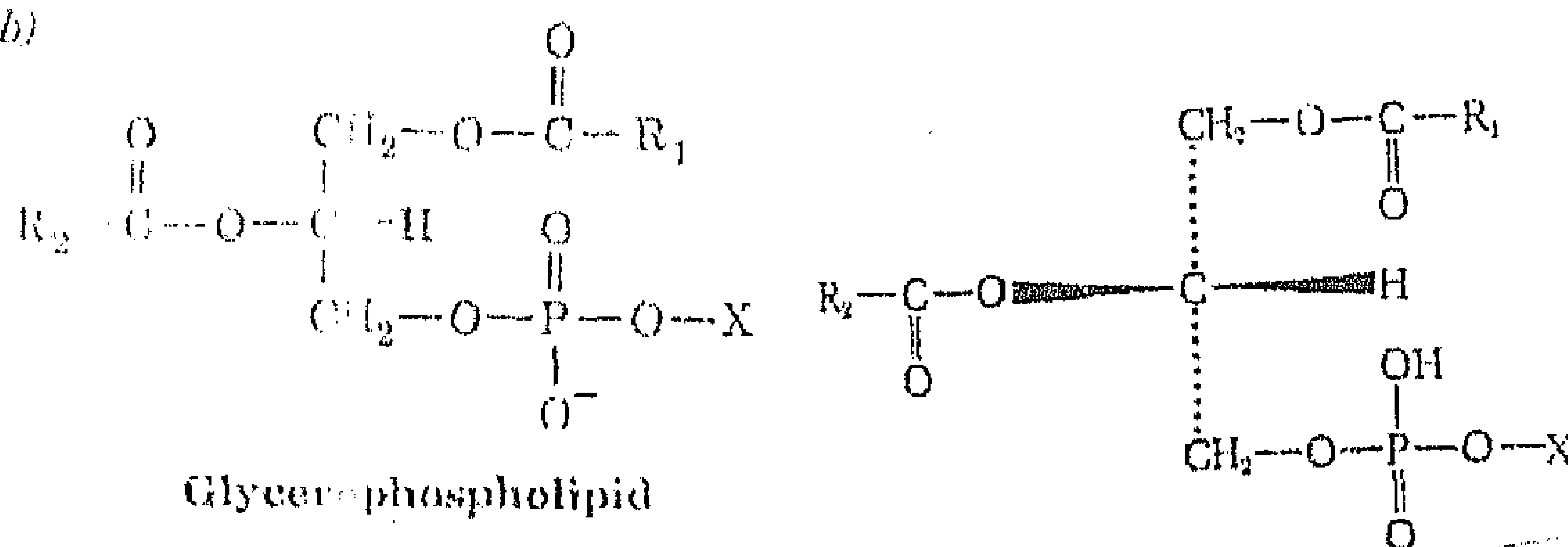
أعلى اللوحة بناء عام يمثل مركبات لبيدات الجلسرول الفوسفورية Glycerophospholipids المختلفة .ومبين فيه الجلسرول مرتبطا مع جزيئين من الأحماض العضوية ,أحدهما مشبع (حامض البالمتيك Palmitic Acid) والآخر غير مشبع حامض الأوليك Oleic Acid) ومع حامض الفوسفوريك ومركب كحولي (X) مرتبط برابطة فوسفات الإستر إلى حامض الفوسفوريك . ولاحظ وجود رابطة الفوسفات ثنائية الاستر . وتبين اللوحة أ- فوسفولبيدات الجلسرول : ١- حامض الفوسفاتيديك Phosphatidic Acid ٢-فوسفاتيدات ايثانول الأمين Phosphatidyl Ethanolamine ٣- فوسفاتيدات الكـــــوليـــــن Phosphatidyl Choline ٤ -فوسفاتيدات السيرين Phosphatidyl Serine ٥-فوسفاتيدات الجلسرول Phosphatidyl Glycerol ٦- فوسفاتيدات الاينوزيتول Phosphatidyl Inositol مثل فوسفاتيدات الاينوزيتول ثنائي الفوسفات Phosphatidyl Inositol 4,5-Bis phosphate ٧- الكارديولبن)Cardiolipin(Diphosphatidyl Glycerol) . ب-اسم المركب X الكحولي وهي : ١-ايثانول الأمين ٢- الكولين ٣-السيرين ٤- الجلسرول ٥- الاينوزيتول ٥-الاينوزيتول ثنائي الفوسفات ٦- فوسفاتيديل الجلسرول .ج -الصيغة البنائية للمركب الكحولي X د-صافي الشحنة للجزيء عند رقم حموضة **pH** يساوي ٧,٠ .


Glycerol


sn-Glycerol-3-phosphate

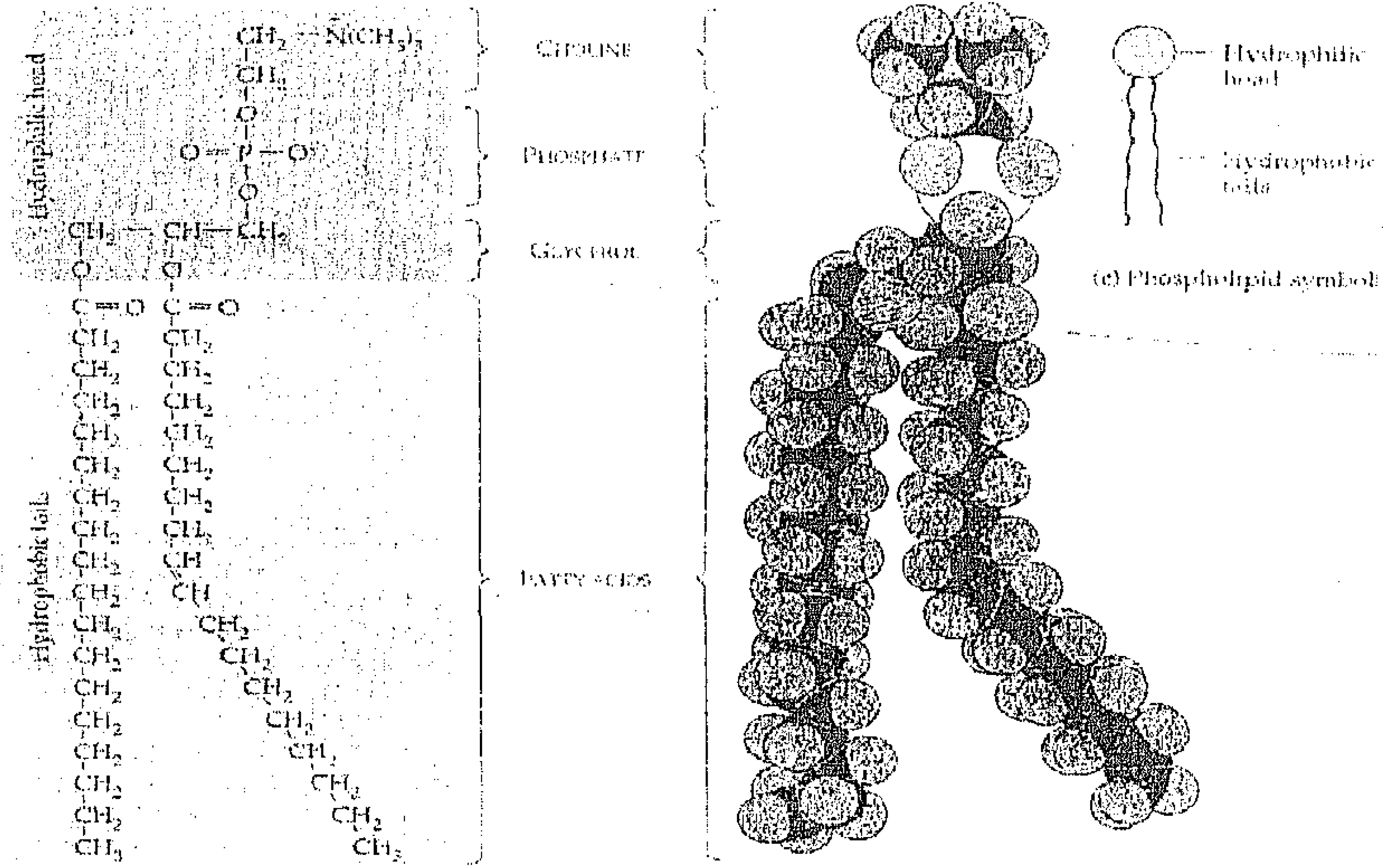

L-Phosphatidic acid
(3-*sn*-phosphatidic acid)

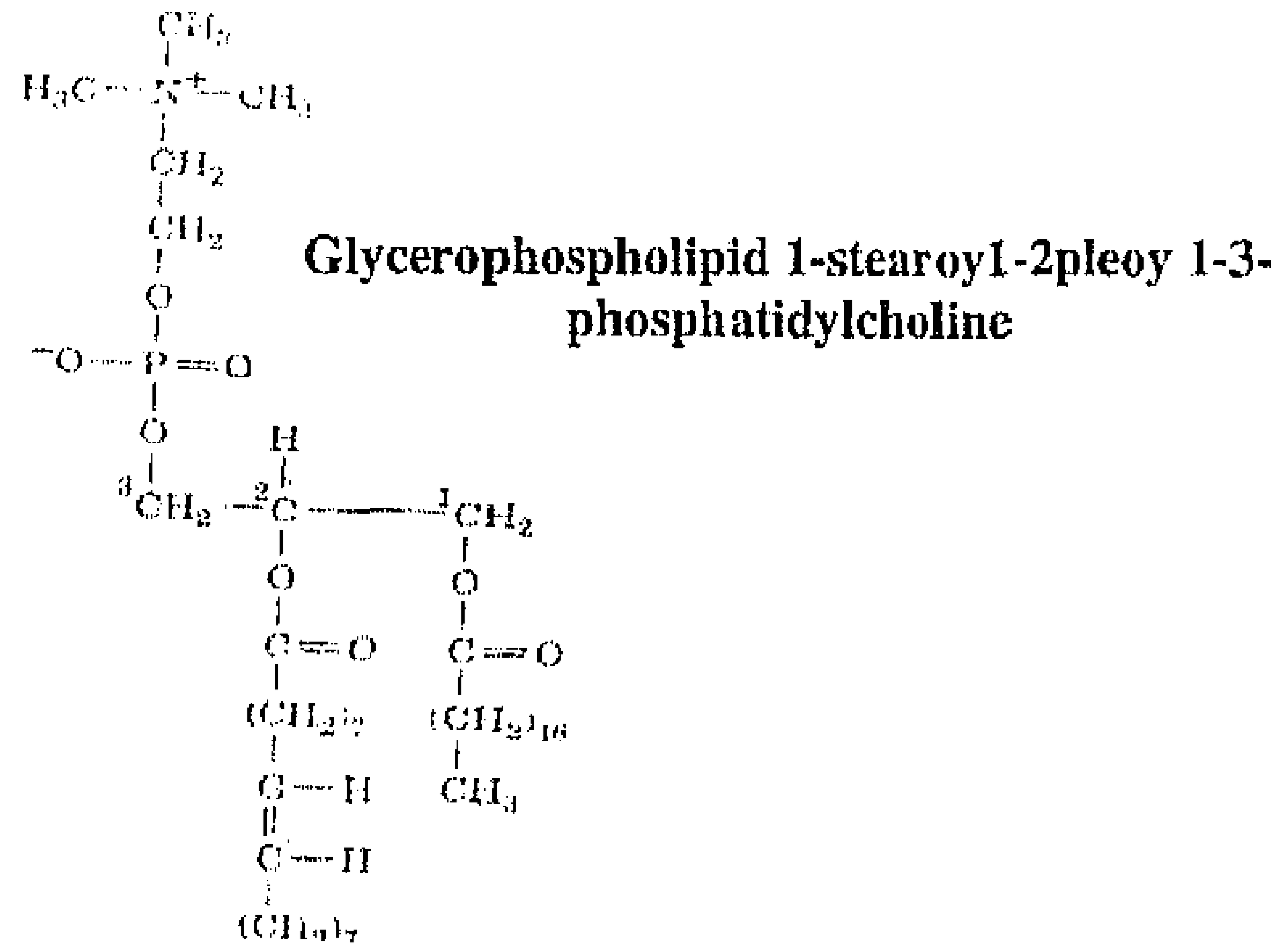
(b)


Glycerophospholipid

رسم (٤،١٠) بناء فوسفولبيدات الجلسرول الفراغي .

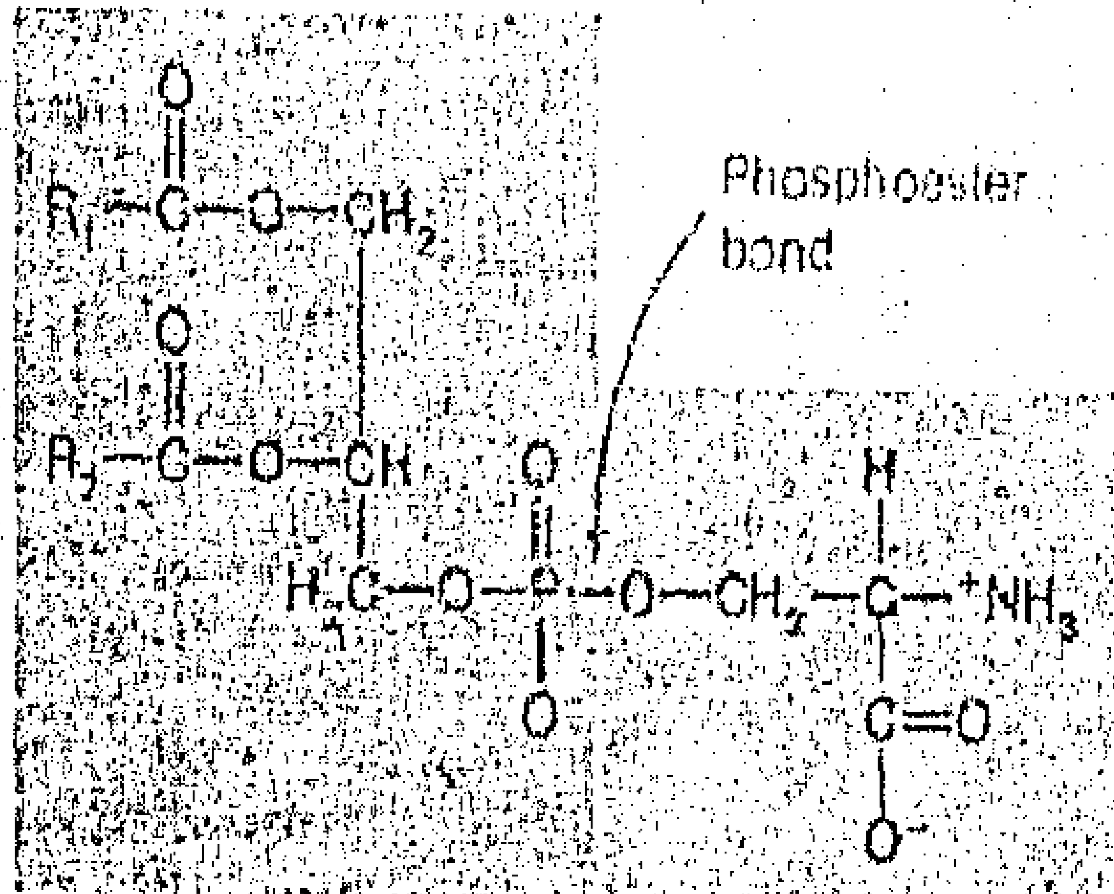
لاحظ ترقيم ذرات الكربون في جزيء فوسفات الجلسرول . ولاحظ وجود ذرة كربون غير متماثلة Chiral Center عند ارتباط حامض الفوسفوريك **لفوسفات الجلسرول** و / أو ارتباط أحماض عضوية مختلفة والممثلة بالرموز R_1 وR_2 في جزيء حامض الفوسفاتيديك وفوسفولبيدات الجلسرول . والمركبات المبينة بنمـوذج فشر لتصور البناء ثلاثـي الأبعـاد لهذه الجزيئـات يمكـن أن تكـون ١- أو ٣- فوسفات الجلسرول نوع L أو نـوع D (D or L-Glycerol-1or 3- Phosphate). ولكن باستخدام الترقيم المعروف بترقيم النظائر الفراغية Stereospecific Numbering (sn) أمكن التمييز بينهما . فحدد الرقم واحد لتلك الذرة من الكربون ذات المجموعة التي تشغل موقع البناء الإلكتروني من نوع Pro -S لمركز عدم التماثل الأولي Prochiral Center. وهكذا يصبح وبدون غموض البناء الموضح هو sn -L- ٣-فوسفات الجلسرول (L-Glycerol-3- Phosphate – sn). والذي منه تصنع بعض أنواع فوسفولبيدات الجلسرول وكذلك الدهون والزيوت . فالبناء الإلكتروني السائد هو نوع L .



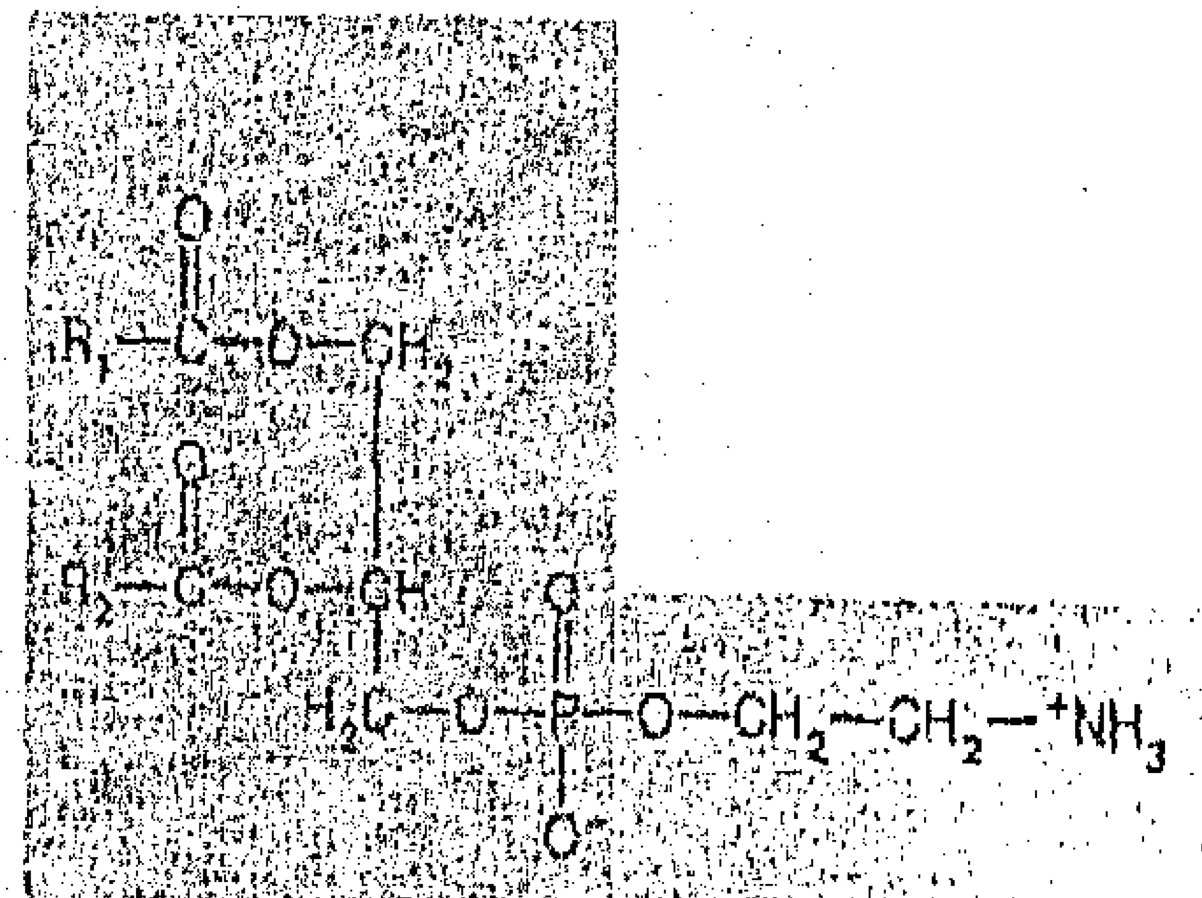


رسم (٤،١١) بناء فوسفوليبيدات الجلسرول **Glycerophospholipids.**

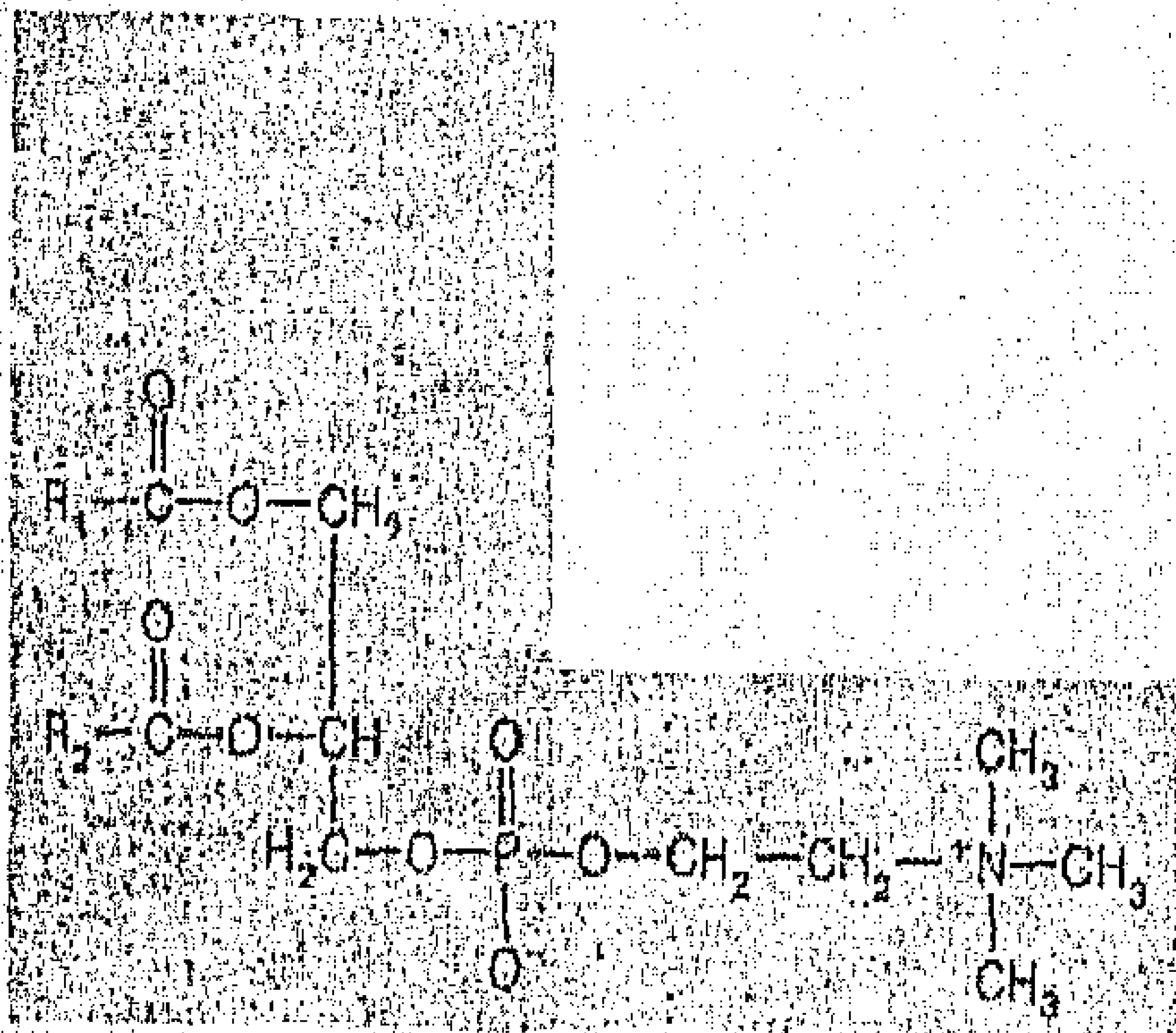
١- يتكون جزيء فوسفوليبيدات الجلسرول كما تبين الصيغة الجزيئية Structural Formula من أ- جزيء جلسرول Glycerol ب- جزيئين من الأحماض العضوية المرتبطة بروابط استر لذرتي الكربون رقم ١ و ٢ في جزيء الجلسرول . والجزء الهيدروكربوني لباقي الأحماض العضوية Fatty Acid Residues يدعيان ذيلين غير قطبين Hydrophobic Tails . والجزيء المتكون يدعى ثنائي أسيل الجلسرول Diacyl Glycerol (DAG) . ج- جزيء من حامض الفوسفوريك غير العضوي المرتبط برابطة فوسفات الإستر إلى ذرة الكربون رقم ٣ في جزيء الجلسرول . وتعرف بمجموعة الفوسفات Phosphate . والجزيء المتكون يدعى حامض الفوسفاتيديك Phosphatidic Acid . وتصنع جميع فوسفوليبيدات الجلسرول من حامض الفوسفاتيديك د- مجموعة الكولين Choline . ولاحظ وجود الانكسار في أحد أحماضه العضوية لوجود رابطة زوجية (غير مشبع) .ومبين نموذج الحيز الممتلئ للجزيء . والجزيء المبين يعرف باسم فوسفاتيديل الكولين هـ- وهو نموذج ممثل لجميع جزيئات الليبيدات الفوسفورية . والكرة تمثل الرأس القطبي Polar Head والخطان المتعرجان يمثلان الذيلين غير القطبيين None Polar Tails. ٢- الجزيء المبين هو ١-ستيرويل ٢- اوليل ٣-فوسفاتديل الكولين 1-Steroyl-2- Oleoyl-3-Phosphatidyl Choline .

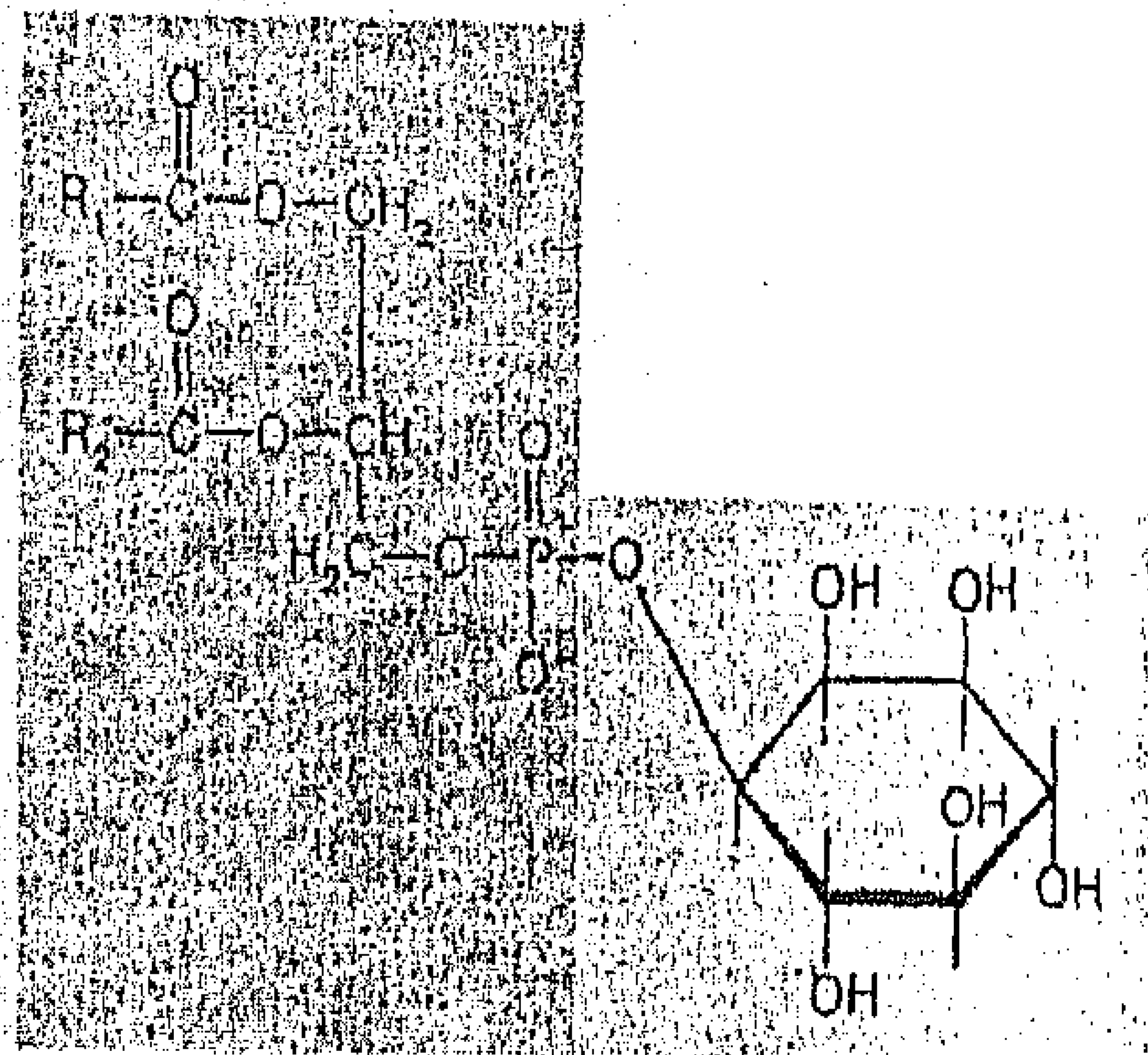


Phosphatidyl serine



Phosphatidyl ethanolamine



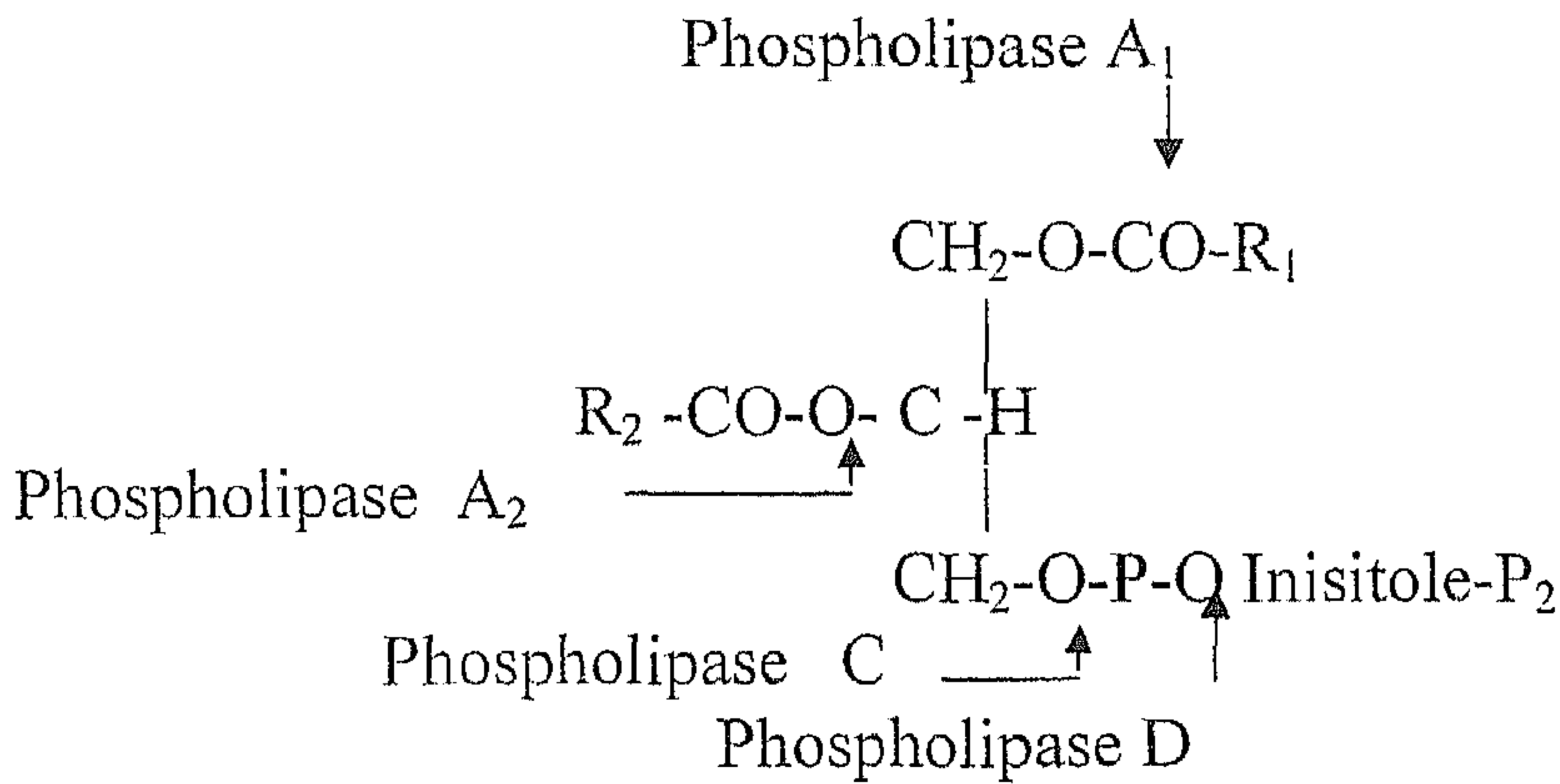


رسم (٤,١٢)   الصيغة الجزيئية لبعض فوسفو لبيدات الجلسرول:

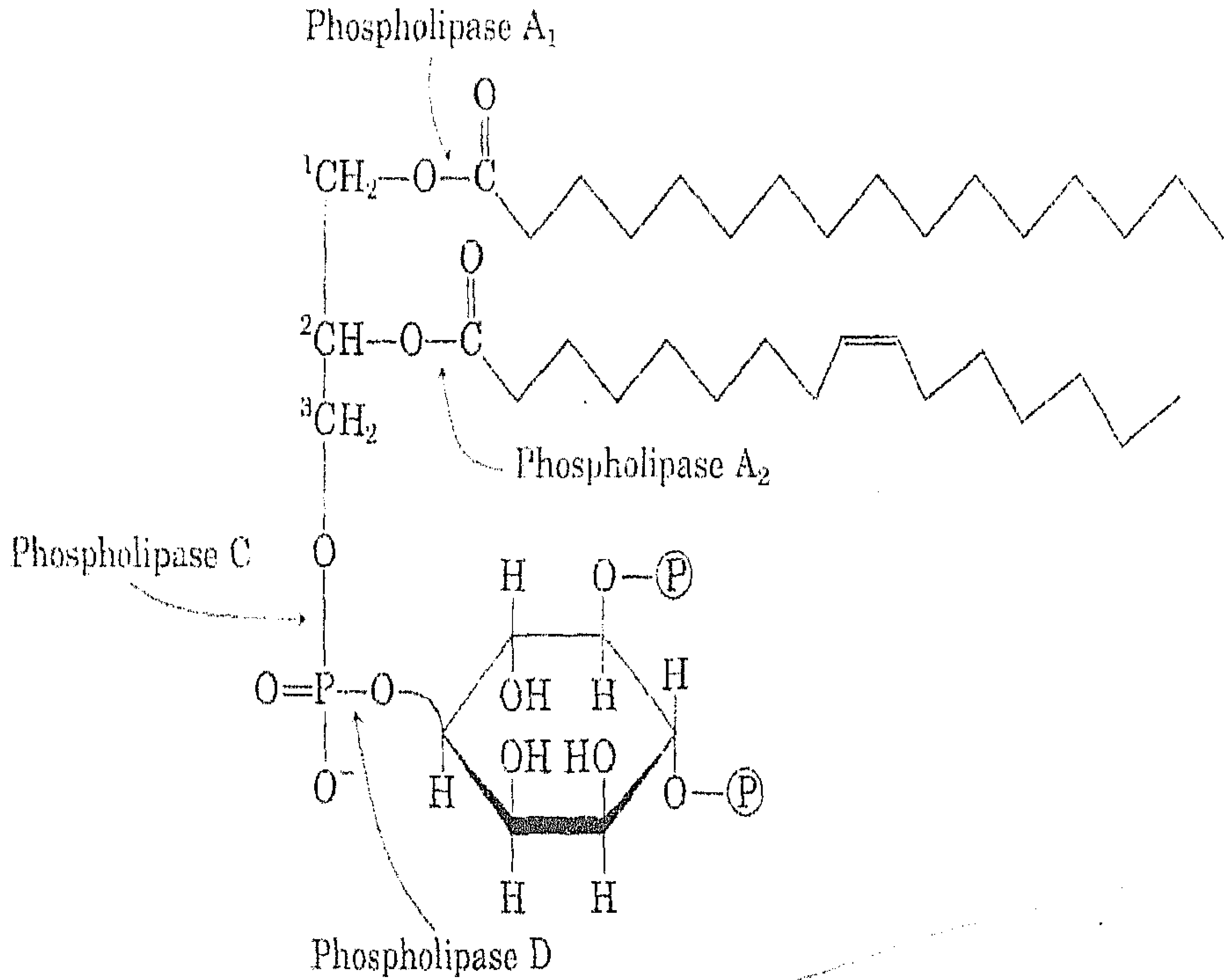
١- فوسفاتيديل السيرين ٢- فوسفاتيديل ايثانول الأمين ٣- فوسفاتيديل الكولين ٤- فوسفاتيديل اللاينوزيتول .

تحليل لبيدات الجلسرول الفوسفورية

تتحلـــل لبيدات الجلسرول الفوسفورية مائياً بواسطة إنزيمات متخصصـــة بعضهـــا متواجـــد فـــي الأغشيـــة مثل محللة الفوسفولبيدات (Phospholipases A_1, A_2, C, D).



وتمنع الفوسفولبيدات وتحديداً فوسفاتيدات الكولين ثنائية حامض البالميتويليك Dipalmitoyl Phosphtidyl-Choline في الرئتين الحويصلات الهوائية من الانهيار. فهي تعمل منشطات لسطح الحويصلة الهوائية Surfactant . وتمنع وصول الماء إلى جدار الحويصلات الهوائية . وحديثو الولادة غير القادرين على إنتاج هذا النوع من اللسيثينات عاجزون عن الاستمرار في الحياة.

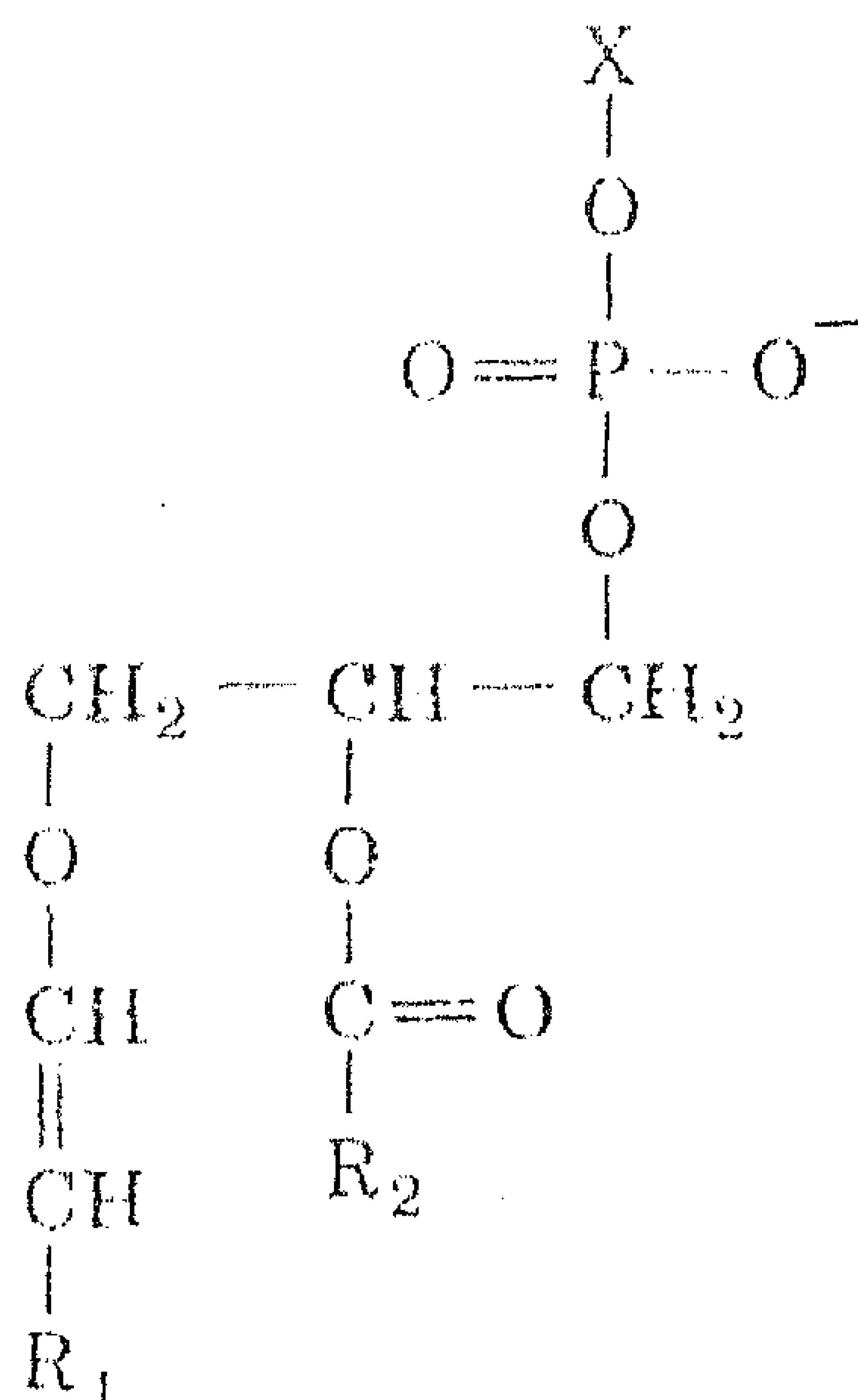


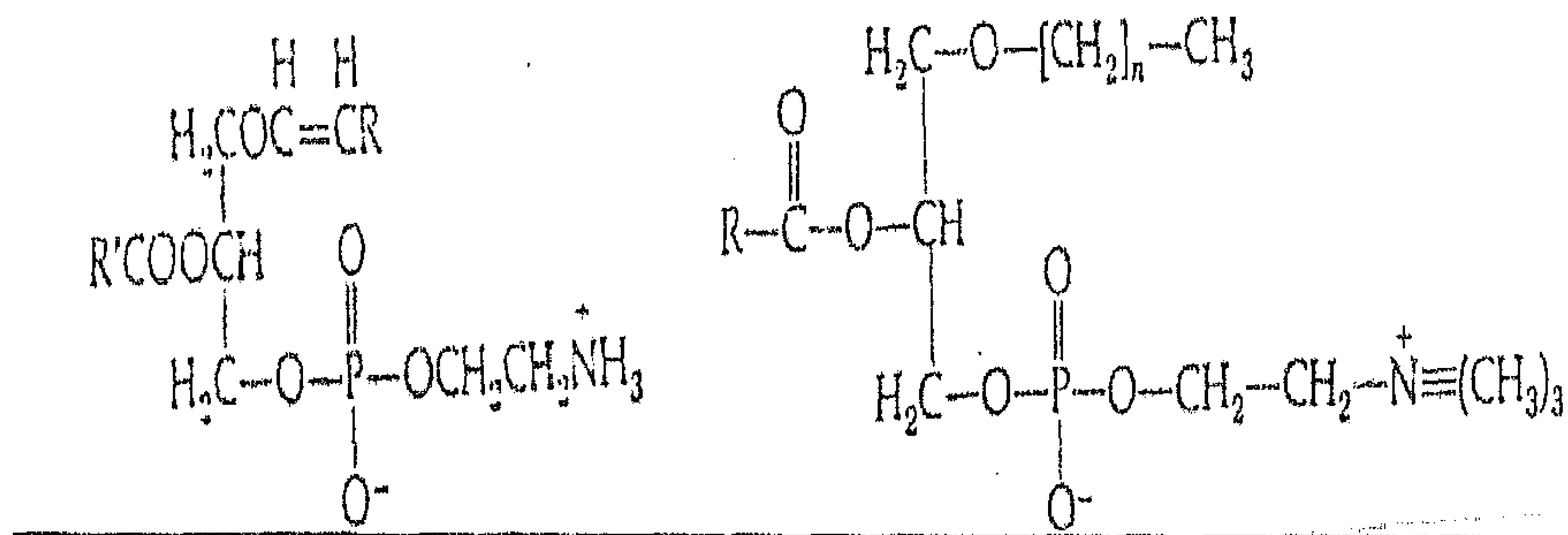
رسم (٤,١٣) تحليل فوسفولبيدات الجلسرول الإنزيمي.

يبين الرسم التخصص في مواقع عمل الإنزيمات المحللة لفوسفولبيدات الجلسرول ١- الجزيء المبين هو فوسفاتيديل الاينوزيتول ثنائي الفوسفات.١- يحلل فوسفوليبيزأ Phospholipase A_1 رابطة الاستر للحامض العضوي(غالبا مشبع) المرتبط لذرة الكربون رقم ١ . ٢ – يحلل فوسفوليبيز أ٢ Phospholipase A_2 رابطة الاستر للحامض العضوي (غالبا غير مشبع) المرتبط لذرة الكربون رقم ٢ . وكليهما يعمل على جزيء كامل البناء . والمتبقي من الجزيء يعرف بالليزوفوسفوليبيدات Lysophosphlipid . ويحرر الحامض العضوي من الأخير بإنزيم Lysophosphlipase(غير مبين هنا) ٣ -يحلل فوسفوليبيز ج Phospholipase C أحد روابط الاستر في رابطة الفوسفات ثنائية الاستر (ارتباط حامض الفوسفوريك مع ذرة الكربون رقم ٣) ٤- يحلل فوسفوليبيز د Phospholipase D أحد روابط الاستر في رابطة الفوسفات ثنائية الاستر (ارتباط حامض الفوسفوريك مع المركب الكحولي) . وبعض الإنزيمات يعمل على نوع محدد من اللبيدات الفوسفورية كالمبين هنا .

البـــلازمالـــوجينـــات واثيرات الجلسرول :

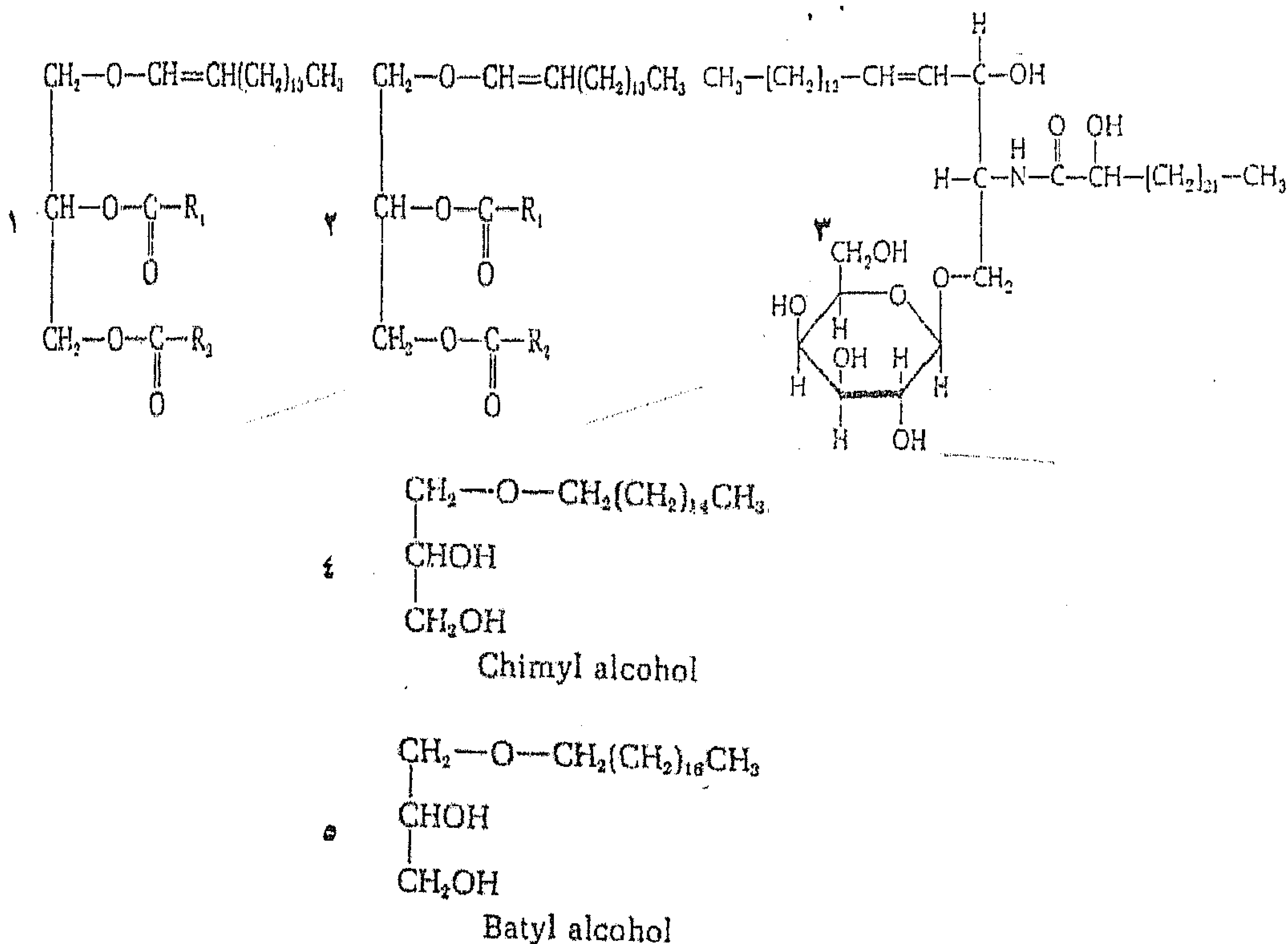
تحوي البـــلازمالـــوجينـــات Plasmalogens الجلسرول ولكنه مرتبط من خلال ذرة الكربون رقم (1) مع جزئ واحد من الهيدروكربون المشبع أوغير المشبع برابطة اثير . وما عدا ذلك فهي تشبه فوسفولبيدات الجلسرول . وتمتلك اثيرات الجلسرول نفس البناء باستثناء غياب حامــض الفوسفوريــك. والبـــلازمالـــوجينـــات ذات بناء خاص وتتواجد في الأنسجة الحيوانية بنسب قليلة لا تتجاوز5% من مجموع فوسفولبيدات الجلسرول . والصيغة الجزيئية تبين أنها تتكون من 1-الجلسرول 2- حامض عضوي مرتبط لذرة الكربون رقم 2 في الجلسرول برابطة استر 3- مركب كحولي مشبع أو غير مشبع مرتبط برابطة اثير لذرة الكربون رقم واحد في جزيء الجلسرول (مجموعة الكيل) بدل الحامض العضوي (مجموعة أسيل). وتتواجد الرابطة الزوجية بين ذرة كربون رقم 1 و2 4- حامض الفوسفوريك مرتبط لذرة الكربون رقم 3 في جزيء الجسرول برابطة فوسفات الاستر 5- ومركب كحولي X مثل ايثانول الأمين أو الكولين أو سيرين مرتبط برابطة فوسفات الاستر مع حامض الفوسفوريك .





رسم (٤,١٤) البلازمالوجينات **Plasmalogens.**

المركبات المبينة هي : (١) بناء عام لجزيء بلازمالوجين Plasmalogen(٢) ١- الكيل ٢-اسيل فوسفاتيدات الكولين 1-Alkyl-2-Acylphosphatidylcholine (٣) ١- الكينيل ٢-اسيل فوسفاتيدات ايثانول الأمين 1-Alkenyl-2-Acylphosphatidyl Ethanol Amine

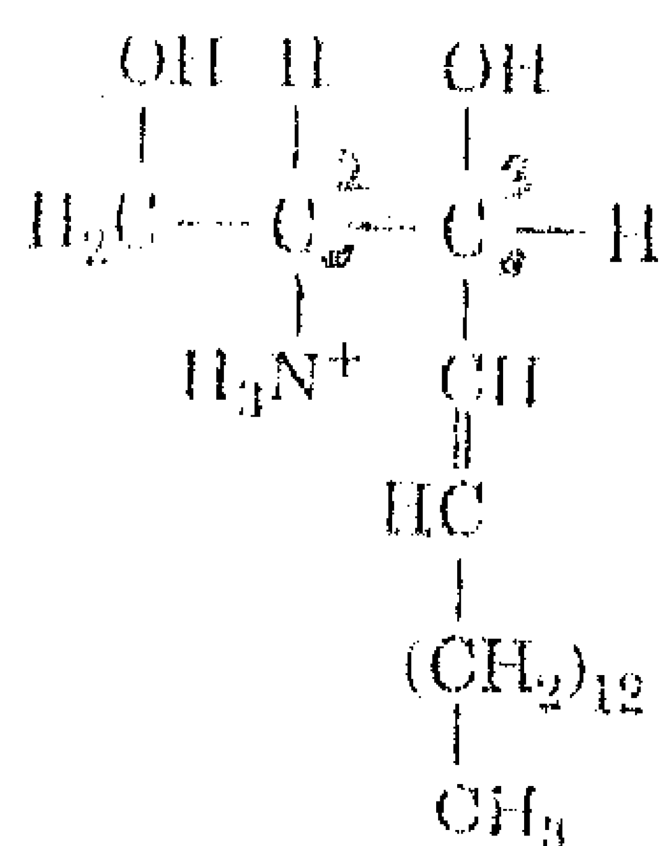


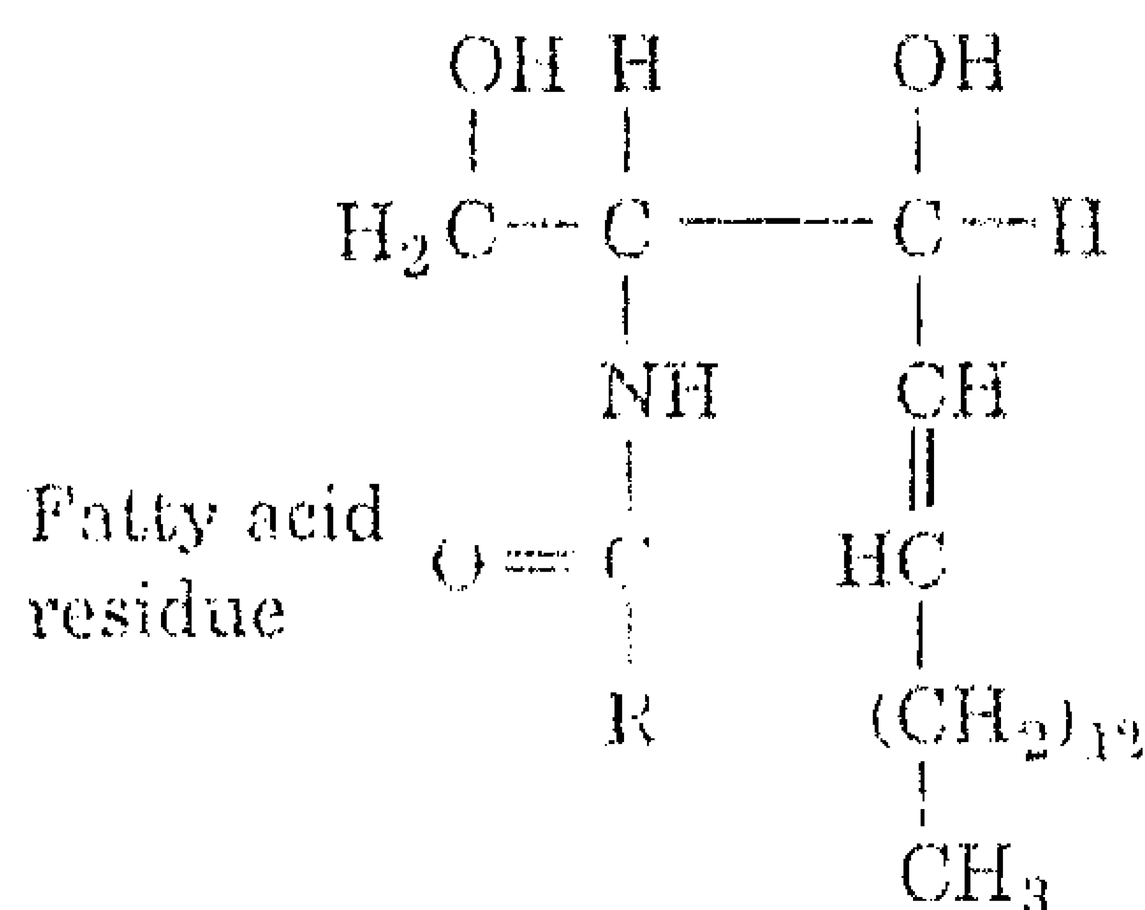
رسم (٤,١٥) مركبات أخرى تحوي الجلسرول و رابطة الاثير

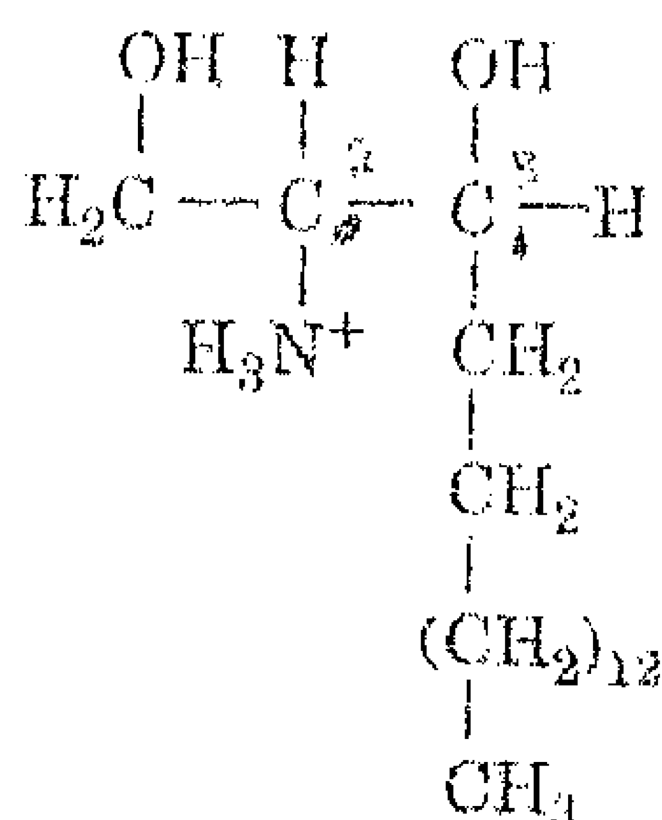
تبين الصيغــــة الجزيئيــــة أنها تتكون كسابقتها باستثناء غيـــاب حامض الفوسفوريك ليحـــل محلـــه مجموعــــة أسيل لأحد الأحمـــاض العضويـــــة وغيـــاب المـــركب الكحـــولي كمـــا فـــي Alkyl Ether Diacyl Glycerol (1) or (2) Alkenyl Ether Diacyl Glycerol وقد يتواجـد المركب الكحولي مثل مجموعة الاينوزيتول كما في (٣) الفرينوزيـــن Phrenosine. ٤-نـــوع آخـــر يحوي فقط مجموعـــــة الكيـــل مشبعة كما في كحول الكيميل Chimyl Alcohol أو ٥- غير مشبعة كما في كحول البتل Baty! Alcohol مرتبطة لذرة الكربون رقم واحد لجزيء الجسرول .

لبيدات السفنجوزين الفوسفورية :

تتكـــون فـــــوسفولبيدات السفنجــــوزين (لبيــــدات السفنــــجوزين الفوسفورية Sphingophospholipids) من كحول السفنجوزين الأميني ثنائي الهيدروكسيل وحامضين. أحدهما عضوي والآخر هو حامض الفوسفوريك غير العضوي . ويرتبط الحامض العضوي الوحيد مع نيتروجين مجموعة الأمين للسفنجوزين برابطة أميد مكوناً مركبات السيراميد Ceramide أو أسيل السفنجوزين النيتروجيني N-Acyl Sphingosine. ثم يرتبط حامض الفوسفوريك برابطة استر إلى مجموعة الهيدروكسيل الطرفية في جزيء السفينجوزين مكونا فوسفات السيراميد Ceramide Phosphate. ويرتبط إلى حامض الفوسفوريك في جزيء السيراميد برابطة إستر جديدة مركبات أخرى كحولية مشحونة أو متعادلة. فاتحاد الأخير مع الكولين يكون السفنجوميولينات Sphingomyelins الأكثر شيوعاً وأهمية.

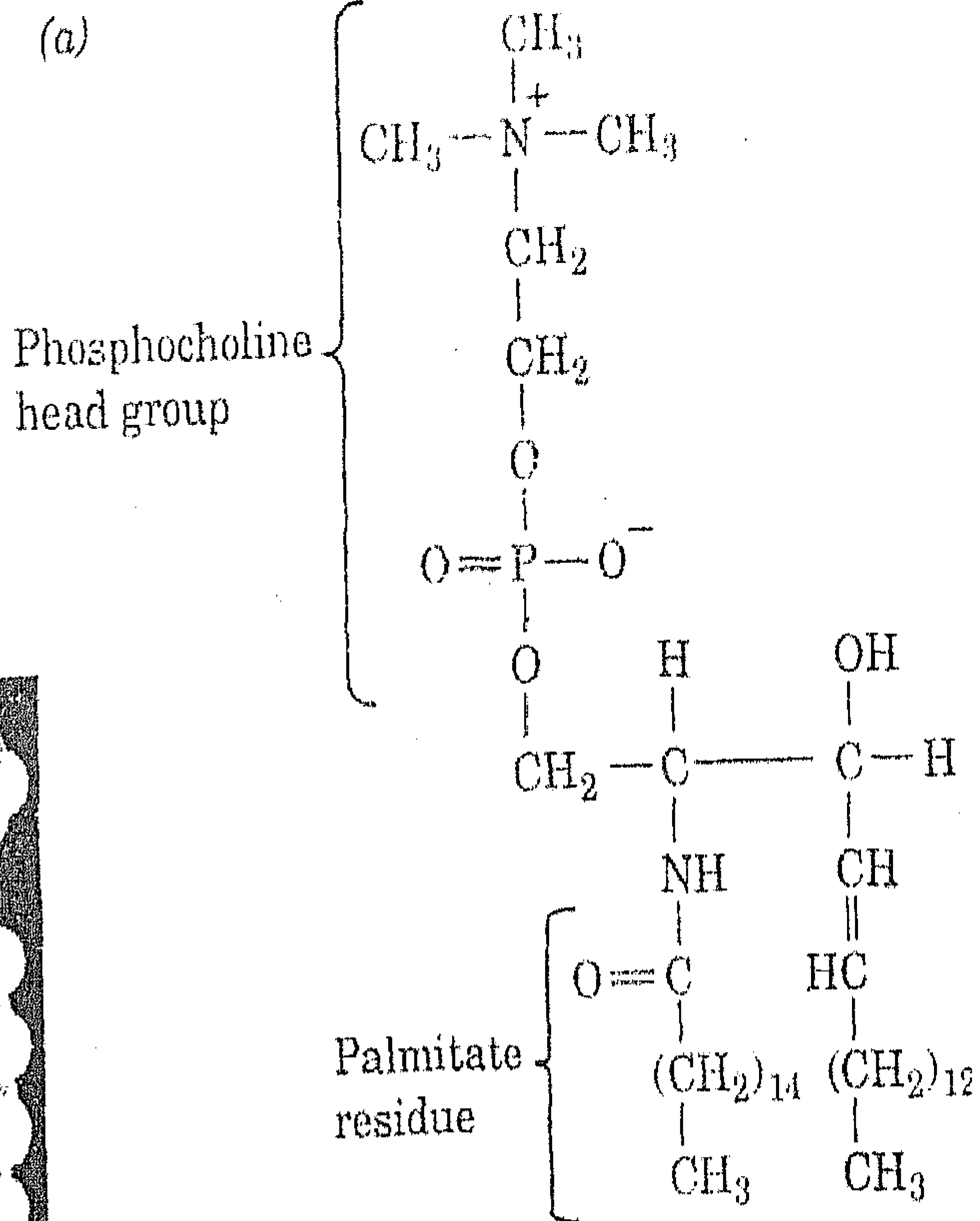


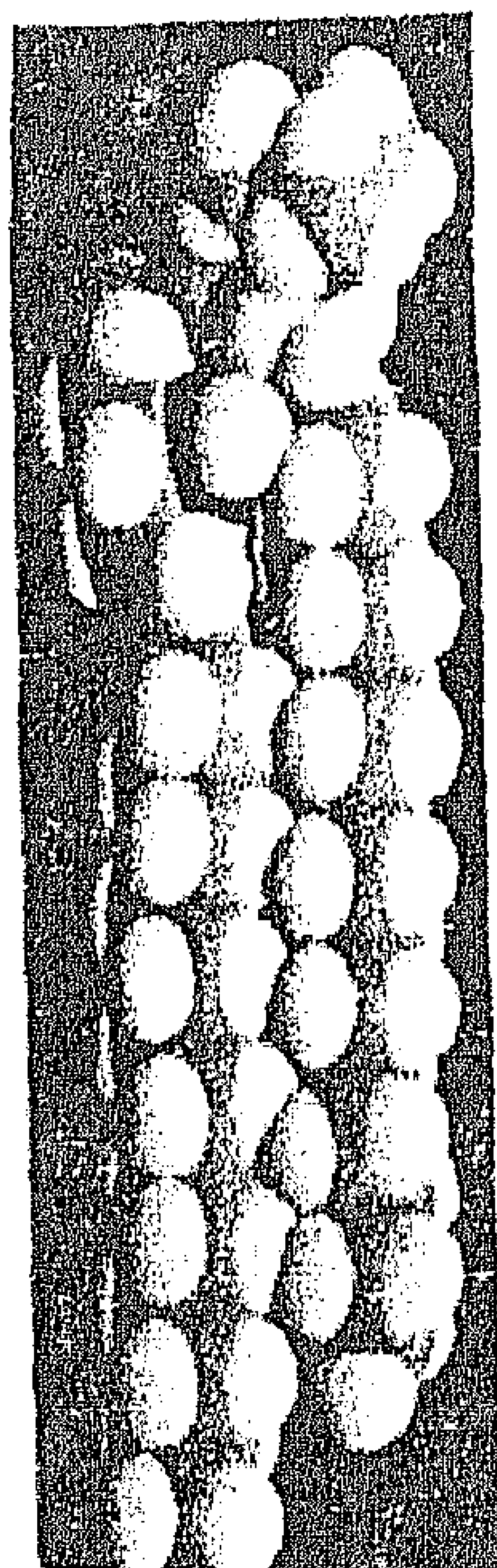




رسم (٤,١٦) الصيغة الجزيئية لجزيء السفنجوزين والسيرميد .

السفنجوزين مركب كحولي أميني Amino Alcohol .ويتكون من ١٨ ذرة كربون ورابطة زوجية واحدة (غير مشبع) نوع Trans بين ذرتي الكربون ٤ و٥ . وهو يصنع من حامض البالميتيك والحامض الأميني سيرين بعدد من التفاعلات المحفزة إنزيميا . والسفنجوزين ثنائي الهيدروجين Dihydrosphingosine هو وسيط أيضي . وينتج من ارتباط السفنجوزين مع أحد الأحماض العضوية مركب السيراميد Ceramide .والارتباط يتم بين مجموعة الكربوكسيل للحامض العضوي ومجموعة الأمين لجزيء السفنجوزين . فالرابطة هي رابطة أميد Amide وليست استر Ester . ولاحظ مراكز عدم التماثل لذرتي الكربون ٢ و ٣ مبينة في نموذج فشر .ومن السيراميد تصنع جميع مشتقات السفنجوزين من لبيدات السفنجوزين الفوسفورية ومعظم اللبيدات الكربوهيراتية . وارتباط السيراميد مع مجموعة فوسفات (حامض الفوسفوريك) يكون فوسفات السيراميد . ويتم الارتباط مع مجموعة الهيدروكسيل الطرفية برابطة فوسفات الاستر .





رسم (٤,١٧) لبيدات السفنجوزين الفوسفورية.

الصيغة الجزيئية لجزيئات السفينجوميولينات Sphingomyolins بنموذج فشر ونموذج الفراغ الممتلئ والمستقيم .وتتكون من ارتباط فوسفات السيراميد مع مركب كحولي مثل الكولين في هذا المثال .ولاحظ تشابه الشكل العام للجزيء مع فوسفولبيدات الجلسرول. فيتواجد راس قطبي Polar head وذيلان غير قطبيين. أحدهما باقي جزيء الحامض العضوي (البالميتيك) والثاني باقي جزيء السفنجوزين .

التجمعات الجزيئية للفوسفولبيدات

عند خلط جزيئات اللبيدات مع الماء ميكانيكيا بالرج الشديد أو حراريا بالتسخين , تجبر الجزيئات الدهنية المنتشرة جزيئات الماء التي بالجوار لتكون في بناء منظم جدا (يشبه بللورات الثلج) . ولكن هذا الانتشار لا يستمر إذا توقف الجهد الميكانيكي أو برد الخليط . وتطرد الجزيئات الدهنية من الماء وتكون تجمعا لعدد من الجزيئات في بناء اكثر نظاما وقليل الانتروبي Entropy. والقوة الدافعة لتجمع الجزيئات التلقائي هو الزيادة في الانتروبي لجزيئات الماء التي تحررت من البناء المنظم . ولهذا يوصف تجمع الجزيئات التلقائي بأنه مدفوع بطاقة الانتروبي Entropy Driven Process . فيؤدى تداخل هذه الجزيئات مع الماء إلى تجمعها تلقائيا. والتجمعات المحتملة التكوين هي :

(1) طبقة أحادية على سطح الماء حيث يلامس الهواء الماء . وتتجنب الذيول غير القطبية التداخل مع الماء بامتدادها في اتجاه الهواء وتبقى الأجزاء القطبية على اتصال مع الماء .

(2) ميسيلات Micelles .وهي كرة صماء ذات سطح خارجي من الرؤوس القطبية ومركز من الذيول غير القطبية الخالي من الماء

(3) حويصلة ثنائية الطبقة Bilayer vesicle . وهي كرة مفرغة من الداخل . ويتواجد المحلول المائي في الداخل والخارج . وغلاف الكرة مكون من طبقتين من الجزيئات .وتتواجد الرؤوس القطبية على سطحي الغلاف متصلة مع الوسط المائي في الداخل والخارج . وتتواجد الذيول غير القطبية في وسط غير قطبي مستثنى من الماء في مركز الغشاء (داخل الغلاف) مرتبطة معا بقوى فان در فالس وروابط الكره للماء . مثل هذا البناء هو المكون الأساسي للأغشية البيولوجية .

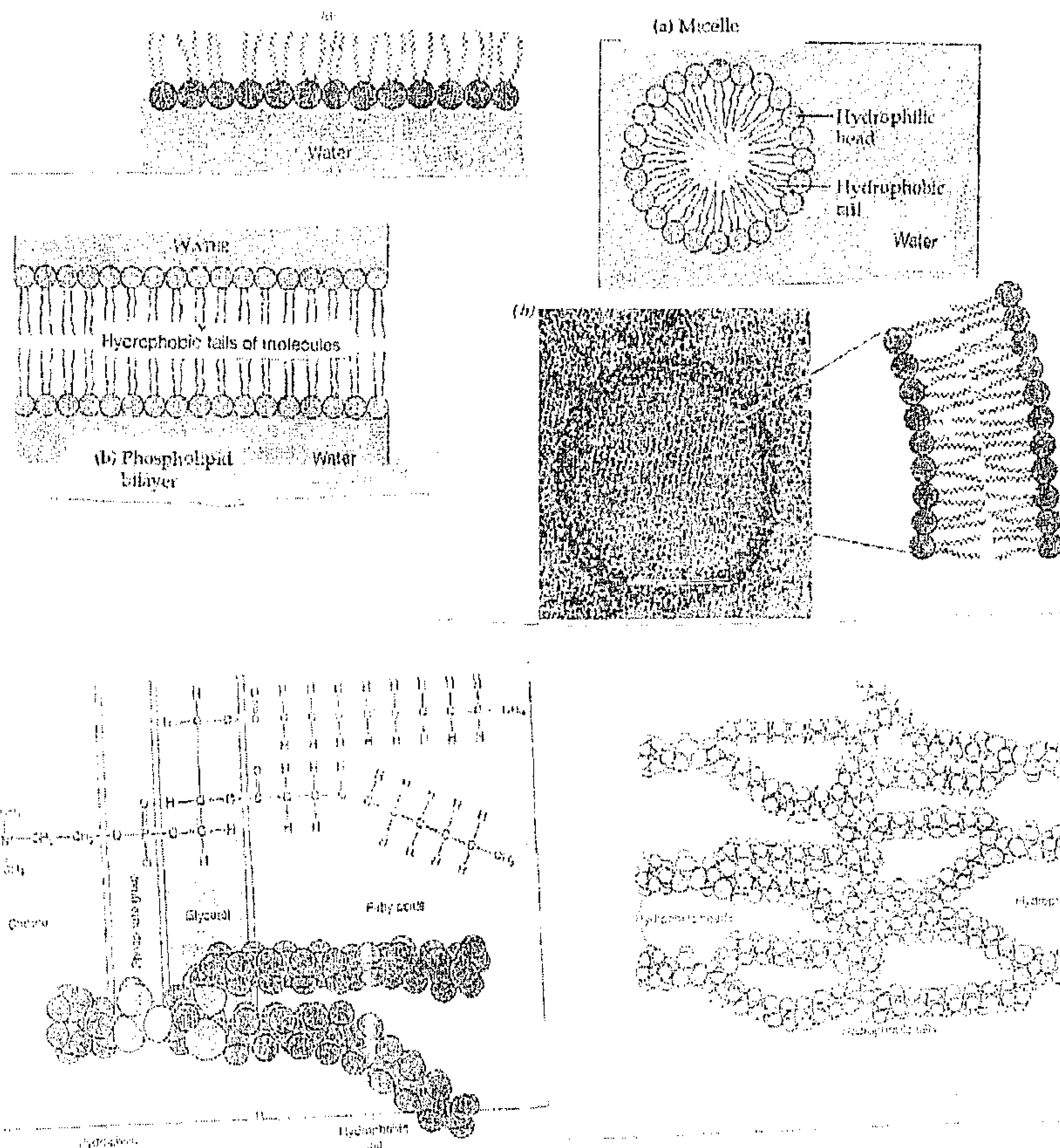
فتكون الفوسفولبيدات في المحاليل المائية تلقائيا تجمعات جزيئية بحيث تحقق هذه التجمعات أكبر تداخلات ممكنة للرؤوس القطبية مع الماء وأكبر تداخلات ممكنة للأجزاء غير القطبية معا بعيدا عن الماء . ويتم هذا بعمل الحويصلات الكروية vesicles أو الأجسام الدهنية Liposomes ذات الحيز الداخلي وذات الغلاف ثنائي الطبقة الدهنية Lipid Bilayer . وتتواجد الرؤوس القطبية على سطحي الغشاء متصلة مع الماء والذيول غير القطبية متجهة إلى داخل الغلاف بعيدا عن الماء . وهذا هو بناء الأغشية البيولوجية .اذن تكون الفوسفولبيدات تلقائيا الأغشية البيولوجية ثنائية الطبقة الدهنية والتي تعتبر الحد الفاصل بين المادة الحية (البروتوبلازم Protoplasm) في الحيز الداخلي والمادة غير الحية في الحيز الخارجي من هذه الأغشية . وبالتالي تشكل الأغشية البيولوجية حدود الحياة .

ونختصر لنقول أن الفوسفولبيدات تتكون كيميائيا من نوعين من المركبات:

1- لبيدات الجلسرول الفوسفورية

2- لبيدات السفنجوزين الفوسفورية .

يحمل هذا النوع من اللبيدات شحنة سالبة لتأين حامض الفوسفوريك . لهذا فهي مرتفعة القطبية نسبيا . كما أن البناء العام لجزيئاتها متماثل من حيث التواجد لرأس قطبي Polar Head وذيلين غير قطبيين Tow None Polar Tails. ولهذا فهي مزدوجة المحبة أو القطبية Amphilic = Amphipathic = Ambivalent .



رسم (٤,١٨) سلوك جزيئات الليبيدات الفوسفورية (الفوسفوليبيدات) في الوسط المائي.

الصيغة الجزيئية المبينة هنا هي لجزيء فوسفاتيدات الكولين Phosphatidyl Choline وتدعى الليسيثينات Lecithins مع نموذج الحيز الممتلئ لهذا الجزيء . وجزيئات من النوع المبين هنا ذات بناء مزدوج المحبة (الرغبة) Amphipathic للمذيبات القطبية (الماء) وغير القطبية (الكلوروفورم) . فهي تمتلك (١) مجموعة الرأس القطبية Head group (المحبة للماء Hydrophilic) ومتصلة مع (٢) مجموعات الذيولTail Groups غير القطبية (الكارهة للماء Hydrophobic) . يؤدى تداخل الجزيئات مزدوجة المحبة (الرغبة) Amphipathic مع الماء إلى تجمعها التلقائي في الوسط المائي. والتجمعـات الجزيئية المحتملة التكوين ذات مواصفات خاصة وهي: ١- طبقة أحادية على سطح الماء Mono Layer ٢- ميسيلات Micelles. والمبين قطاع عرضي لكرة صماء ٣- حويصلة ثنائية الطبقة Bilayer vesicle . وهي كرة مفرغة من الداخل . والمبين جزء لقطاع عرضي لغلاف الكرة. مثل هذا البناء هو المكون الأساسي للأغشية البيولوجية . صورة مجهر إلكتروني نافذ لغشاء حويصلة دهنية (جسم دهني Liposome) ومخطط لقطاع في هذا الغشاء . وفي كل حالة تكون المجموعات القطبية (الشكل الدائري) على اتصال مع الوسط المائي . بينما تجتمع الذيول غير القطبية (الخطوط المتعرجه) معا في وسط غير مائي.

الليبيدات الكربوهيدراتية :

وهي على نوعين :

1- لبيـــــدات السفنجوزين الكربوهيدراتيـــــة = Glycosphingolipid Sphingoglycolipids حيث السفنجوزين هو الكحول الرئيسي.

2- لبيدات الجلسرول الكربوهيدراتية Glycoglycerolipids= Glycerglycolipids حيث الجلسرول هو الكحول الرئيسي .

لبيدات السفنجوزين الكربوهيدراتية :

سنركز على مشتقات السيراميد (N-Acyl-Sphingosine Derivatives) لكثرة شيوعها .

تتكون لبيدات السفنجوزين الكربوهيدراتية الأكثر شيوعا بارتباط أحد السكريات و/أو مشتقاتها أوعدد قليل منها إلى مجموعة الهيدروكسيل الطرفية في جزيء السيراميد برابطة جليكوزيدية . وهي على أنواع وأشهرها السريبروزويدات Cerebrosides والجانجليوزيدات Gangliosides .

السريبروزويدات :

تسمى السريبروزيدات باسم السكر المرتبط إلى السيراميد . ونذكرمنها:
سريبروزويدات الجلوكوز (جلوكوسريبروزويدات) Glucocerebrosides

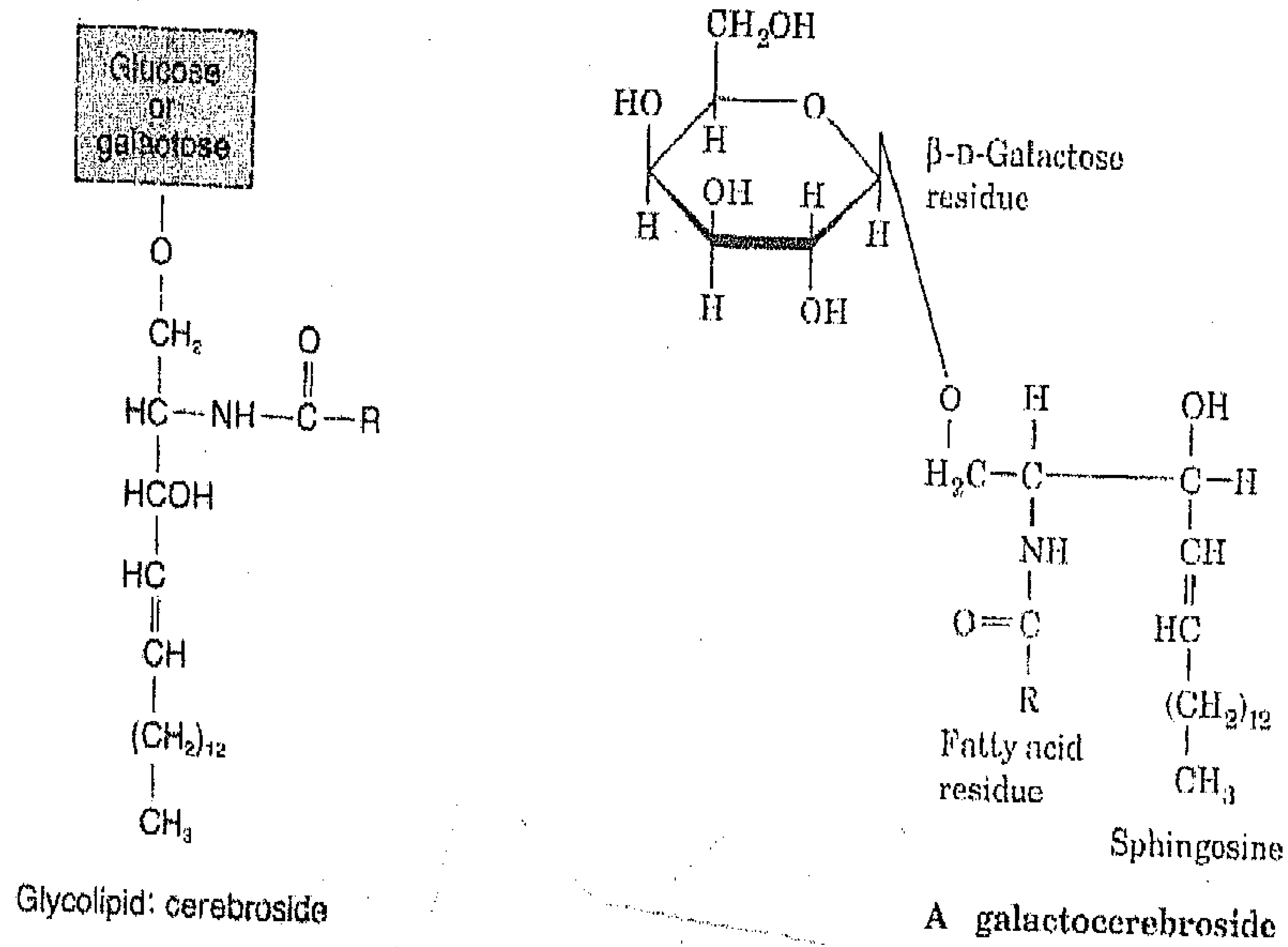
وسريبروزويدات الجلكتوز (جلكتوسريبروزويدات) Galactocerebrosides

وسريبروزويدات اللكتوز (لكتوسريبروزويدات) Lactocerebrosides

وسريبروزويدات المانوز(مانوسريبروزويدات) Mannocerebrosides وهكذا .

الجانجليوزيدات :

وهي كسابقتها ولكنها تمتلك كحد ادني جزئياً مــن حامض السياليك Sialic Acid (N-AcetylNuraminic cid). ويتواجد العديد من هذه المركبات وأهمها(G_{M1},G_{M2},G_{M3}) في الجهاز العصبي وخاصة في المادة الرمادية Gray matter للجهاز العصبي المركزي. ويؤدي النقص الوراثي لأحد الإنزيمات المحللة لمثل هذه المواد إلى الأمراض الوراثية مثل مرض Tay-sacks. والذي ينتج عنه تراكم الجانجليوزيدات في الخلايا العصبية .



رسم (٤,١٩) الليبيدات الكربوهيدراتية ومعظمها مشتقات السيراميد أوالسفنجوزين **Glycosphingolipids** .

١- السيريبروزيدات Cerebrosides مثل سيريبروزويد الجلوكوز Glucocerebroside و سيريبروزويد الجلكتوز Galactocerebroside .

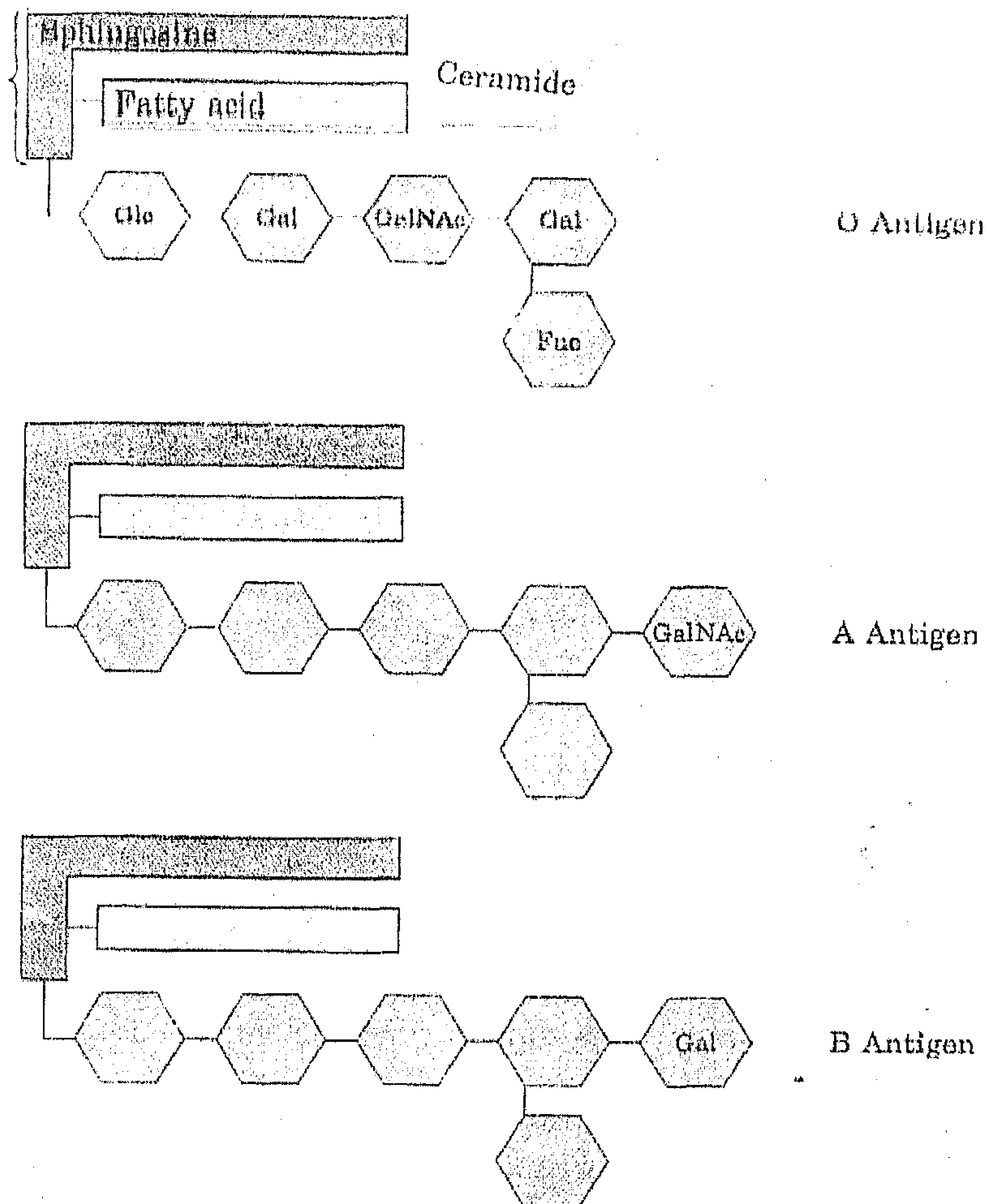
Glucosylceramides	
Monohexoside (glucocerebroside)	Glc 1$\xrightarrow{\beta}$ceramide
Dihexoside	Gal 1$\xrightarrow{\beta}$4 Glc 1$\xrightarrow{\beta}$ceramide
Trihexoside	Gal 1$\xrightarrow{\alpha}$4 Gal 1$\xrightarrow{\beta}$4 Glc 1$\xrightarrow{\beta}$ceramide
Tetrahexoside	GalNAc 1$\xrightarrow{\beta}$3 Gal 1$\xrightarrow{\alpha}$4 Gal 1$\xrightarrow{\beta}$4 Glc 1$\xrightarrow{\beta}$ceramide
Galactosylceramides	
Galactocerebroside	Gal 1$\xrightarrow{\beta}$ceramide
Dihexoside	Gal 1$\xrightarrow{\beta}$4 Gal 1$\xrightarrow{\beta}$ceramide

Structures of some gangliosides†

Structure	Symbol
NANA 2→3 Gal 1$\xrightarrow{\beta}$4 Glc 1$\xrightarrow{\beta}$ceramide	G_{M3}
GalNAc 1$\xrightarrow{\beta}$4 Gal 1$\xrightarrow{\beta}$4 Glc 1$\xrightarrow{\beta}$ceramide (Gal: 3 ↑ 2 NANA)	G_{M2}
3 GalNAc 1$\xrightarrow{\beta}$4 Gal 1$\xrightarrow{\beta}$4 Glc 1$\xrightarrow{\beta}$ceramide (GalNAc: 3 ↑β 1 Gal) (Gal: 3 ↑ 2 NANA)	G_{M1}
3 GalNAc 1→4 Gal 1$\xrightarrow{\beta}$4 Glc 1→ceramide (GalNAc: 3 ↑β 1 Gal 3 ↑ NANA 2) (Gal: 3 ↑ 2 NANA)	G_{D1}
3 GalNAc 1$\xrightarrow{\beta}$4 Gal 1$\xrightarrow{\beta}$4 Glc 1$\xrightarrow{\beta}$ceramide (GalNAc: 3 ↑β 1 Gal 3 ↑ NANA 2) (Gal: 3 ↑ 2 NANA 8 ↑ 2 NANA)	G_{T1}

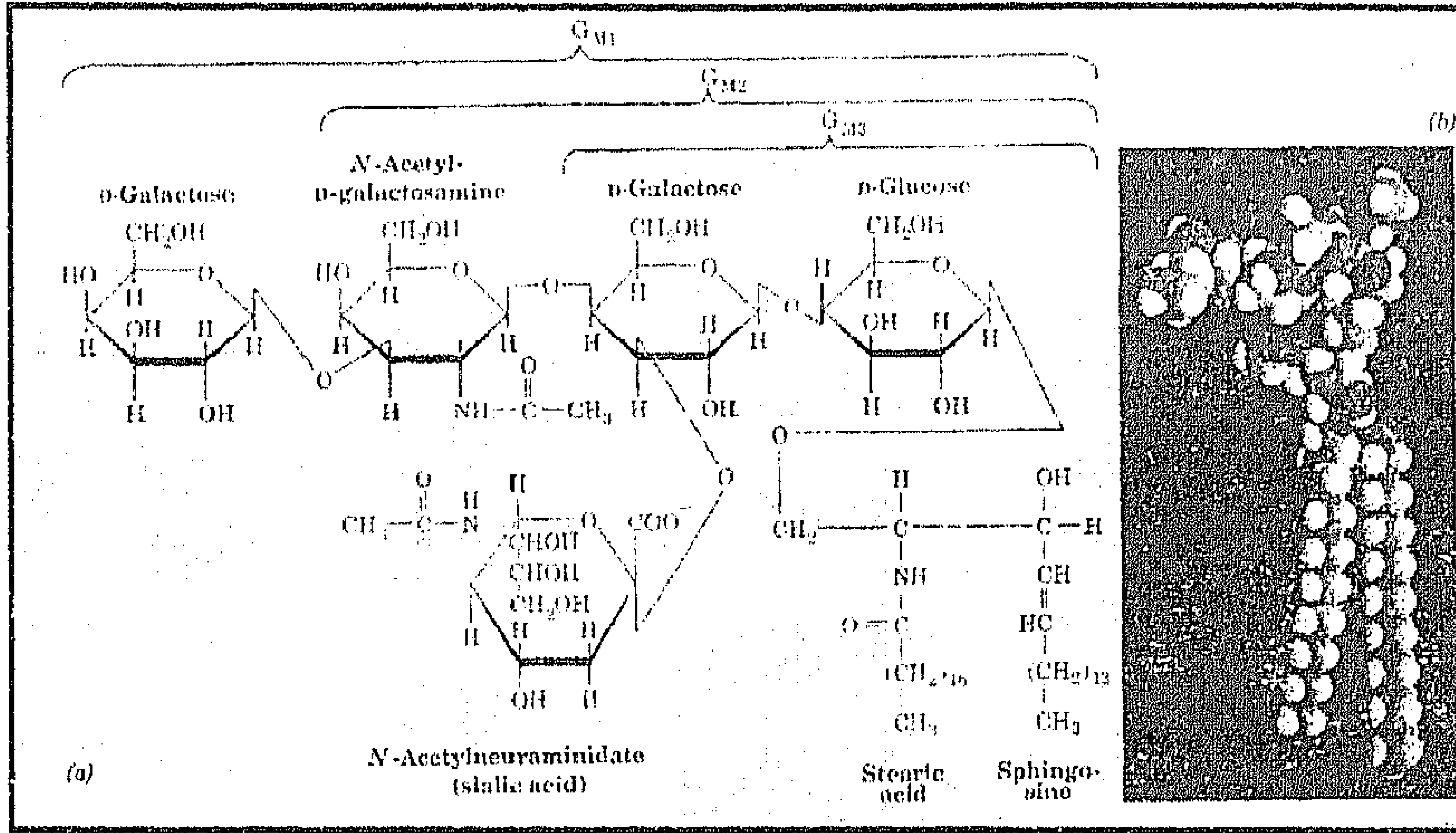
لوحة (٤,٣) تلخص أهم لبيدات كربوهيدرات السفنجوزين Glycosphingolipids

أ- السريبروزويدات **Cerebrosides**. جميع الوحدات مرتبطة برابطة جليكوزيدية - بيتا مع كحـول الـسيراميد الطرفي. والأرقام تـشير إلـى مواقـع الـروابط .ب- الجانجليوزيـدات **Gangliosides**. الرمـوز Glc و Gal و GalNAc وNANA تعني جلوكوز D-Glucose وجلكتـوز D-Galactose وخـلات الجلكتـوز الأمينـي N-Acetyl-D- Galactose Amine وحامض الـسياليك(SialicAcid (N-Acetyl Nuraminic Acid. ويعنـي الحرف السفلي subscript في الرموز G_{M3} و G_{M2} و G_{M3} و G_{D1} و G_{T1} عدد جزيئات حـامض الـسياليك (T = Trisialo , D= Disialo , Monosialo=M) والرقم المجاور n يعني عدد وحدات السكر المتعادلة (باستثناء حامض السياليك) . والأرقام على جانبي السهم في البناء تبين مواقع الروابط الجليكوزيدية .



رسم (٤,٢٠) اللبيدات الكربوهيدراتية ونوع الدم **ABO**.

يحدد نوع الدم (ABO) بناء قليل التسكر المرتبط مع السيراميد او بروتين في غشاء كرات الدم الحمراء . مخطط لجزيء السيراميد (السفنجوزين والحامض العضوي) المرتبط بعدد من السكريات Oligosaccharide ١-تمثل الجســـم الغريب O (Antigen O) ٢- تمثل الجسم الغريب A (Antigen A) ٣- تمثل الجسم الغريب B (Antigen B). والرموز Glc و Gal وGalNAc و Fuc تعني جلوكوز D-Glucose وجلكتوز D-Galactose و خلات الجلكتوز الأميني N-Acetyl-D- Galactose Amine وكحول الفيوكوز .



رسم (٤,٢١) بناء الجانجليوزيدات Gangliosides G_{M1} ,G_{M2} and G_{M3}

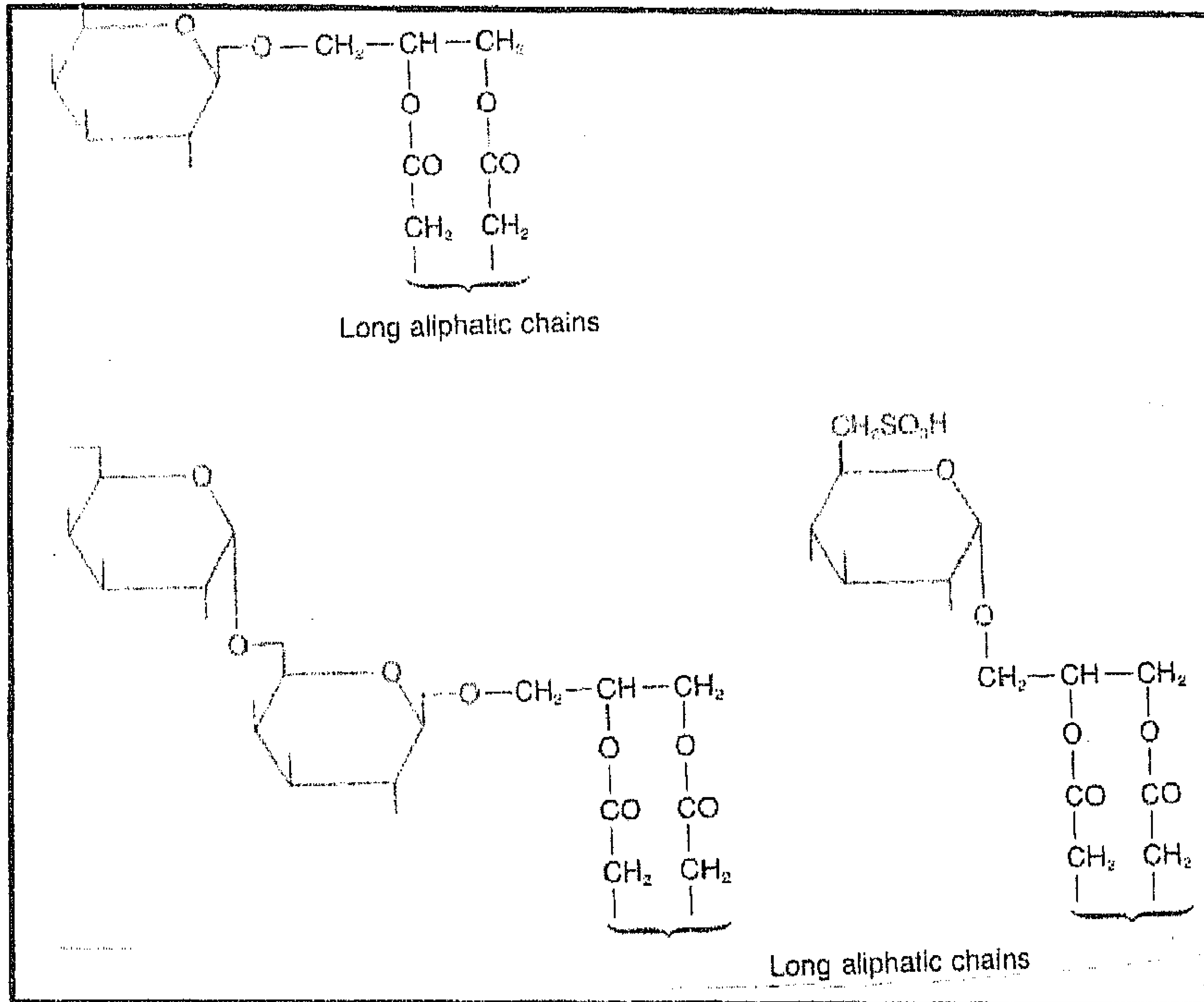
الرأس القطبي لهذه الجزيئات معقد وعديد التسكر المتنوع Hetero Polysaccharide. والذيلان غير القطبيان لجزيء السفنجوزين وللحامض العضوي ستياريكStearic Acid. ويحتوي الجزء الكربوهيدراتي عند الأطراف على حامض السياليك SialicAcid (N-Acetyl Nuraminic Acid) . وتمتلك مجموعة الكربوكسيل لحامض السياليك تحت ظروف فسيولوجية شحنة سالبة . ومبين نموذج قشر ونموذج الحيز الممتلئ لجزيء السيراميد . واختلاف G_{m2} وG_{m3} عن G_{m1} هو الغياب المتعاقب للوحدات الطرفية الجلكتوز و خلات الجلكتوز الأميني

لبيدات الجلسرول الكربوهيدراتية :

تتكون لبيدات الجلسرول الكربوهيدراتية من جزيء جلسرول ومجموعتي أسيل ومركب كحولي مثل الحامض الأميني سيرين أو الايثانول أمين أو الكولين .وهي أقل شيوعا من لبيدات السفنجوزين الكربوهيدراتية .

وتثبط المواد السامة الفطرية والمعروفة باسم فيومونيزات Fumonisins صناعة اللبيدات الكربوهيدراتية . وبهذا تؤثر على أنشطة خلوية مختلفة مثل انقسام الخلية والتداخلات والاتصالات الخلوية . وتتواجد اللبيدات الكربوهيدراتية على أسطح الخلايا كمستقبلات وعلامات تمييز وكأجسام غريبة . وهي ذات دورهام في تحديد نوع الدم كما أسلفنا .

واللبيدات الكربوهيدراتية أساسية لحدوث العدوى . وتلعب دورا هاما في هذا المجال . فمثلا تصل سموم الكوليرا وفيروسات الأنفلونزا إلى داخل الخلية الهدف Target cell بعد الارتباط إلى جانجليوزيدات متواجدة على سطح الخلية .



رسم (٤,٢٢) لبيدات كربوهيدرات الجلسرول **Glycoglycerlipids**.

تتواجد في الأغشية البيولوجية ومنها :١-ثنائي أسيل الجلسرول أحادي التسكر مثل الجلكتوز Monosaccharide Diacyl Glycerol = Monogalactosyl Diglyceride ٢- ثنائي أسيل الجلسرول ثنائي التسكر من الجلكتوز Oligosaccharide Diacyl Glycerol =alpha 1-6 galactosyl -beta- galagtosyl Diglyceride ٣- الفا -كوينيفوزيل ثنائي الأسيل المكبرت 6-Sulfo-alpha-quinivosyl- diglyceride وفي جميع الحالات الجزء المحب للماء Hydrophilic غني بمجموعات الهيدروكسيل.

مشتقات فوسفاتيدات الإينوزيتول :

تعتبر فوسفاتيدات الإينوزيتول Phosphatidyl Inositol في الأغشية البيولوجية مصدرا لمواد هامة بيولوجيا . فهي تلعب دورا رئيسيا في معابر نقل الإشارات Signal Transduction Pathways المحفزة بإشارات Signals خارجية مثل الهرمونات . فهي مصدر لكثير من المواد المنظمة Regulators لنشاط الكثير من الإنزيمات وبالتالي لكثير من العمليات الحيوية . ويعمل بعض هذه المنظمات كرسل ثانية Second Messengers ذات التأثير داخل الخلية مثل الجلسرول ثنائي الأسيل DAG وفوسفات الاينوزيتول المختلفة IP_n. ويعمل البعض مثل حامض الأراكيدونيك كمدخل (Precursor) أو كمادة أولية لصناعة العديد من الإشارات الكيميائية كمواد منظمة تعرف مجتمعة باسم إيكوزانويدات (Eicosanoids). والهرمونات المختلفة تحفز على إنتاج مواد مختلفة والتي تنظم إنزيمات مختلفة .

فمثلا يرتبط هرمون الفاسوبريسين Vassopressin بمستقبل خاص على أغشية خلايا الكلية والأوعية الدموية مسبباً تنشيط إنزيم فوسفوليبز - جـ (Phospholipase-C) . ويحلل هذا الإنزيم النشط والمتخصص فوسفاتيدات الاينوزيتول المفسفر Phosphatidyl Inositole Phosphate = PIP_n مثل فوسفاتيدات الأينوزيتول ثنائي الفوسفات Phosphatidyl Inositole Bisphosphate .فهو يحلل رابطة فوسفات الاستر مع الجلسرول وليس مع الاينوزيتول . ولهذا يتحرر ثنائي أو ثلاثي أو رباعي أو خماسي فوسفات الاينوزيتول Inositol phopsphates = $IP_{2or3or4or5}$ مثل الاينوزيتول ثلاثي الفوسفات Inositole Triphosphate =IP_3 والجلسرول ثنائي الأسيل DAG .

ويعمل الإينوزيتول ثلاثي الفوسفات IP_3 على فتح قنوات الكالسيوم في الشبكة البلازمية الداخلية Endoplasmic Reticulum. وينشط الجلسرول ثنائي

الأسيل DAG بعض الإنزيمات مثل كينيزات البروتينات (المفسفرة للبروتينات Protein Kinases). والتي تعمل بدورها على تنشيط أو تثبيط إنزيمات أخرى مهمة في تنظيم كثير من الأنشطة الداخلية للخلية.

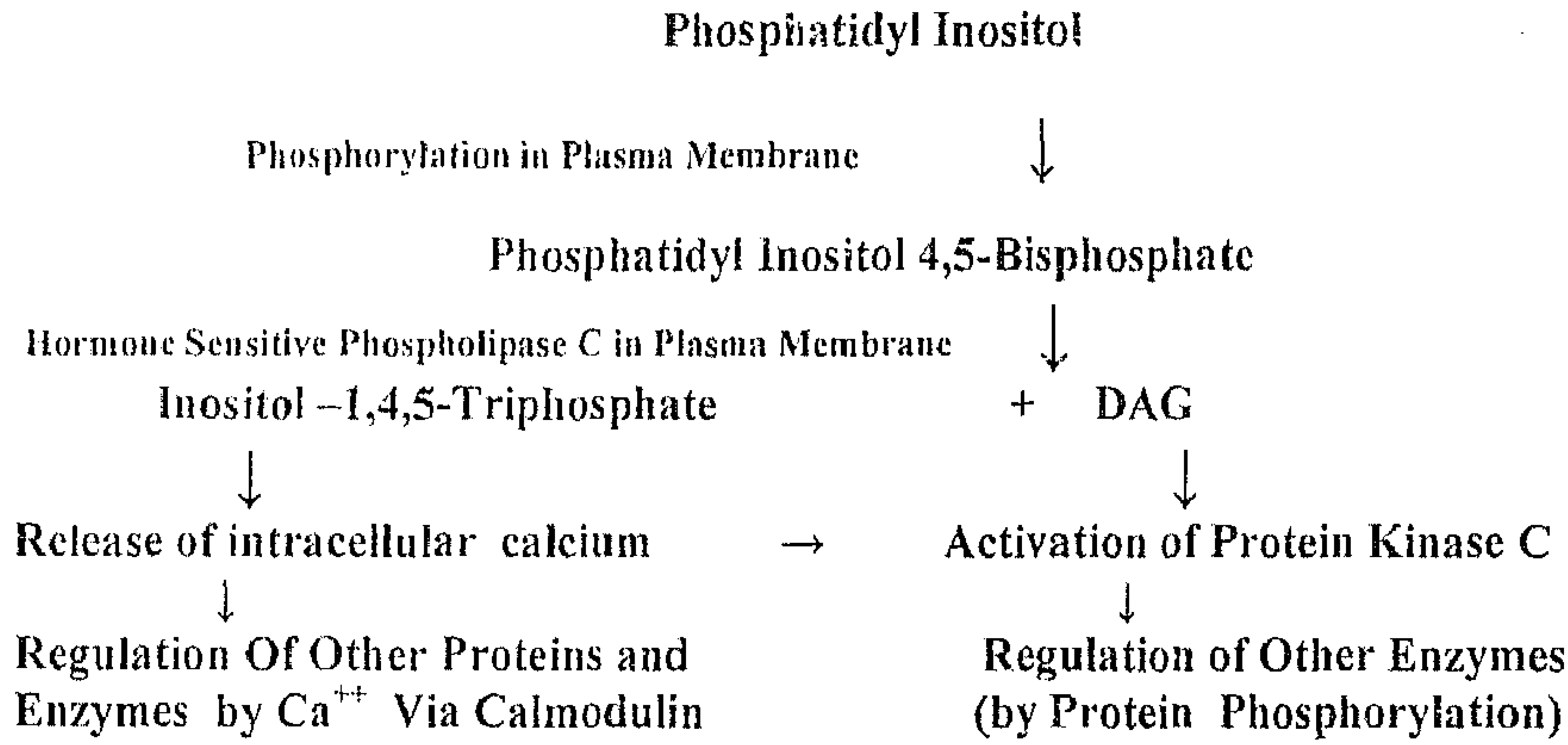
وقد يفسفر DAG إلى حامض الفوسفاتيديك ليصبح مادة تفاعل لإنزيم آخر وهو فوسفوليبيز أ$_2$ (PhosphlipaseA$_2$). أو يحلل مباشرة لتحرير حامض الأراكيدونيك من رابطة الاستر. فيعمل إنزيم الفوسفوليبيز-أ$_2$ المنشط بإشارات خارجية بتحليل رابطة الاستر لذرة الكربون رقم (2) لجزيئات اللبيدات الفوسفورية محرراً حامض الاراكيدونيك غير المشبع .

مشتقات حامض الأراكيدونيك:

تعرف مشتقات حامض الاراكيدونيك مجتمعة باسم إيكوزانويدات (Eicosanoids) حيث Eikosi أو Eico في اليونانية تعني عشرين . ومن أمثلتها البروستاجلاندينات Prostaglandins والليكوترايينات Leucotriens والثرمبوكسينات Thromboxines والبرستاسيكلينات Prostacyclines . وتصنع معظمها من حامض الأراكيدونيك Arachidonic Acid ذي العشرين ذرة كربون وأربع روابط زوجية (5,8,11,14 - Eicosatetraenoic acid) من النوع متماثل الموقع Cis . ولهذا تتكون جميعها من عشرين ذرة كربون .

وتعمل هذه المركبات حيث تنتج ولا تنتقل عبر الدم كالهرمونات . ولهذا فهي ليست هرمونات ولو أن الجسم يصنعها بكميات ضئيلة جدا أي بنفس مستوى الهرمونات .وتعمل كالهرمونات إذا انتقلت في الدم . وفي جميع الحالات تعمل معظمها بطرق تشبه عمل الهرمونات .حيث يتخلل عملها أحداث متعاقبة Cascade of Events تعرف بمعابر نقل الإشارات Signal Transduction Pathways .

ويصنع حامض الإراكيدونيك من حامض اللينوليك بعد الإطالة وإدخال الروابط الزوجية (عدم الإشباع). ويخزن كمجموعة أسيل لعدد من الفوسفولبيدات المتواجدة في الأغشية الخلوية وأهمها فوسفاتيدات الاينوزيتول ثنائي الفوسفات (Phosphatidyl Inositole Bisphosphate = PIP_2) مرتبطا لذرة كربون رقم (2) في الجلسرول.



البروستاجلاندينات:

جميع البرستاجلاندينات مصنعة من الوسيط ذي رابطة بين ذرات الكربون 8 و 12 (ذو حلقة خماسية) ويعرف بحامض البروستانويك Prostanoic Acid. والبروستاجلاندينات أحادية مجموعة الكربوكسيل وذات حلقة خماسية وسطية داخلية .وتختلف البروستاجلاندينات بعدد ومواقع الروابط الزوجية ومجموعات الهيدروكسيل والكربونيل.

وتتكون بعض الوسائط الأيضية الأخرى والمصنعة بدورها من حامض الاراكيدونيك مثل:

(8,11,14 Eicosatrienoic acid ,5,8,11,14,7 Eicosapentaenoic acid).

فتعمل أحماض أخرى ذات ثلاث أو خمس روابط كمدخلات لصناعة بعض أنواع البرستاجلاندينات.

وسميت البروستاجلاندينات Prostaglandins لاكتشافها في غدة البروستاتا وهي ذات وظائف فسيولوجية عديدة . وتتواجد البروستاجلاندينات في السائل المنوي المنتج من غدة البروستات والحويصلات المنوية Seminal Vesicles (والأخيرة هي المنتجة للبروستاجلاندينات) . كما وتتواجد في معظم الأنسجة الحيوانية وبكميات ضئيلة جدا (نانوغرام = 10^{-9} غرام) باستثناء كرات الدم الحمراء. وتنظم البروستاجلاندينات الكثير من العمليات الخلوية ولكن بآليات غير واضحة تماما. وتمتلك الخلايا الهدف مستقبلا بروتينيا قادرا على الارتباط بأحد أنواع البروستاجلاندينات . وفي معظم الحالات يتوسط التأثير النهائي نيوكليوزيدات حلقية مثل حامض الادينيليك 3-5 الحلقيcAMP وحامض الجوانيليك 3-5 الحلقي (cGMP).

واكتشاف أهمية البروستاجلاندينات ارتبط بالخواص العلاجية السلبية لمادة الأسبرين التي استخدمت لفترة طويلة وما زالت لتخفيف الآلام والحمى والحرارة . ويؤدي استمرار استخدام الأسبرين إلى نقص ولو جزئيا في إنتاج البروستاجلاندينات وذلك بتثبيط الإنزيم المصنع لها بالارتباط معه إلكترونيا. وتثبط مادة الاندوميثاسين Endomethacine أيضا الإنزيم المصنع ولكن لا ترتبط معه إلكترونيا. وتعمل الستيرويدات العلاجية بطريقة مختلفة . فهي تمنع تحرر حامض الاراكيدونيك من الأغشية الخلوية.

والعقارات مضادة الالتهابات غير الستيرويدية (None Steroidal Anti-inflammatory Drugs= NSAID) مثل الأسبرين Aspirin والاسيتامينوفين Acetaminophen وابيوروفين Ibuprofen تثبط إنتاج البروستاجلاندينات

والثرومبوكسينـــــات من حامـــــض الأراكيدونـــــيك وذلك بتثبـــــيط الإنـــزيم (Cyclooxygenase) Prostaglandins H_2 Synthase.

والبروستاجلاندينات أنواع فمثلا نوع PGE و PGF ذات تأثير مضاد على العضلات الملساء في جدار الأوعية الدموية الموصلة للرئتين .وتسبب أل PGE تمدد العضلات الملساء . وتسبب أل PGF انقباضها

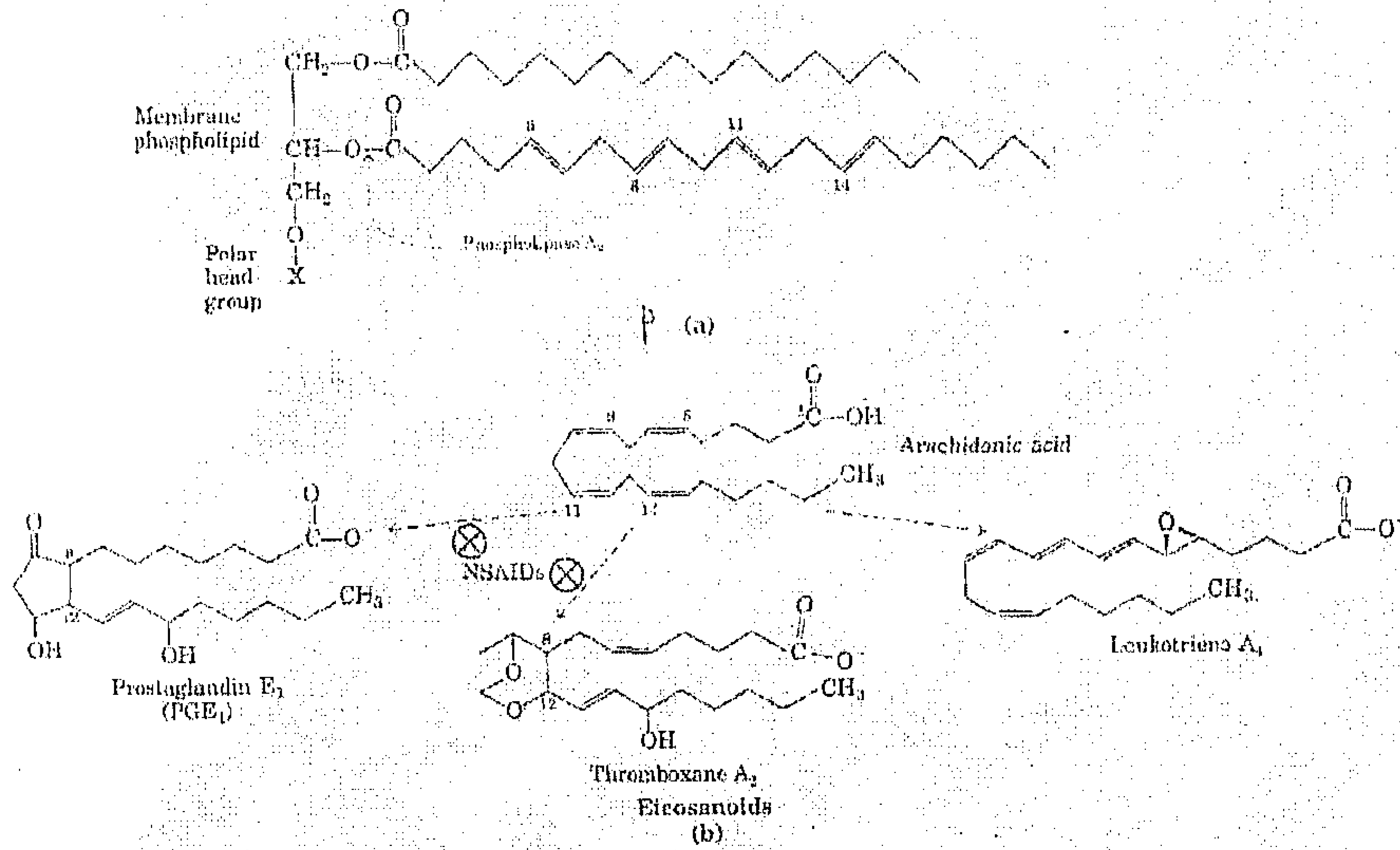
الثرمبوكسينات والبروستاسيكلينات :

يتحول في بعض الخلايا أحد أنواع البروستاجلاندينات (PGI_2) إلى مركبات الثرومبوكسيناتThromboxines والبروستاسيكلينات Prostacyclines. ويتم تكوين الثرومبوكسينات في الصفائح الدموية. وتحفز على تجلط الدم بتجمع الصفائح وانقباض الشرايين. وتتكون البروستاسيكلينات في الخـــلايا المبطنة للأوردة والشرايين. وتثبط عملية التجلط للدم. ويحدد التوازن في عمل هذه المركبات تكوين أو عدم تكوين الجلطة. وهو اكتشاف قد يكون ذا عواقب طبية هامة. فتعزي معظم أمراض القلب المفاجئة لميول بعض الأفراد للتكوين غير العادي للجلطة. وقد تكون هذه الميول لنقص أو خلل في عمل هذه المواد (وراثيا أو مكتسبا) . فإذا كان الأمر كذلك , فان مواد صناعية شبيهة لهذه المواد قد تكون حلا جذريا لأمراض الجلطة.

الليكوترابينات

لقد سميت كذلك لكونها تنتج في كرات الدم البيضاء Leucocytes حيث تم اكتشافها. وتسبب الليكوترابينات انقباض العضلات المكونة لجدران المعابر الهوائية في الرئتين. وقد يكون لها دور في منع الازما "Asthmatic Attack". وتحوي الليكوترابينات ثلاث روابط زوجية. وهي عالية الفعالية في إحداث

الانقباض للعضلات الملساء بما يعادل ٢٠٠-٤٠٠ ضعف البروستاجلاندينات . كما أن تصنيعها لا يثبط بالبنسلين.



رسم (٤,٢٣) مشتقات حامض الأراكيدونيك Arachidonic Acid من الأيكوزانويدات Eicosanoids

أ- استجابة لاشارة هرمونية Hormonal Signal , يحلل فوسفوليبيز أ₂ رابطة الإستر لحامض الأراكيدونيك مع ذرة الكربون رقم ٢ في جزيئات لبيدات الجلسرول الفوسفورية .وحاض الأراكيدونيك مدخل Precursor لصناعة أنواع مختلفة من المركبات ذات العشرون ذرة كربون تعرف مجتمعة بالايكوزانويدات . ب- في البروستاجلاندينات Prostaglandins مثل PGE_1 ترتبط ذرتا الكربون رقم ٨ و ١٢ للحامض لتكوون حلقة خماسية . ج- في الثريمبوكسين Thromboxane A ₂ ترتبط ذرتا الكربون ٨ و ١٢ وتضاف ذرة أكسجين لتكوين حلقة سداسية . د- تمتلك اليكوترايينات مثل Leukotriens A_4 ثلاث روابط زوجية بالتبادل مع روابط فردية . ومبين مكان عمل المثبط NSAID .

الليبيدات المشتقة :

تشمل الليبيدات المشتقة أنواعا عديدة من المركبات ذات الأدوار المختلفة في النظام البيولوجي .وجميعها عديدة وحدة الأيزوبرين Isoprene. و نذكر منها :

١. الستيرويدات Steroids (مشتقات الكولسترول) مثل هرمونات الستيرويدات.

2. الكاروتينويدات Carotenoids مثل الكاروتينات Carotenes والصبغات النباتية Plant Pigments .
3. اليوبيكوينونات Ubiquinones(مشتقات حلقة الكوينون) مثل CoQ
4. مركبات أخرى من الأيزوبرينويدات Isoprnoids هامة بيولوجيا .

الستيرويدات :

تتواجد الستيرويدات **Steroids** في كل الكائنات الحية. وهي ذات أدوار بيولوجية متنوعة. وتلعب في الإنسان دور هرمونات الجنس الذكرية والأنثوية وكاشارات كيميائية Chemical Signals تنظيمية Regulators لآلة الأيض ولكثير من العمليات الفسيولوجية وكمضادات للتهيج Anti Inflammation

الكولسترول

جميع الستيرويدات مشتقة من الكولسترول ذي الهيكل الكربوني الحلقي المهدرج والمتعدد الحلقــات (حلقات الهيدروكربون) المندمجــة معــا. ويتكــون الكولسترول من ثلاث حلقات سداسية تدعى فينانثرين Phenanthrene وحلقة واحدة خماسية مشبعة تدعى Perhydro Cyclopentano . ويتكون الكولسترول من تداخل حلقة الفينانثرين Phenanthrene مع الحلقة الخماسية ليصبح اسم مجموع الحلقات Perhydrocyclopentanophenanthrene .

إذن جميع الستيرويدات ذات بناء حلقي أساسي مشترك. وتختلف الستيرويدات فيما بينها بعدد الروابط الزوجية ومواقعها وبما تحمل من مجموعات جانبية نشطة (أنواع الإحلالات Substituants) على هذا البناء الحلقي .

وتدعى العديد من الستيرويدات بالستيرولات Sterols عند تواجد سلسلة هيدروكربون جانبية على الموقع رقم (17) ومجموعة هيدروكسيل على الموقع

(3). وأهم ما يمثل هذه المجموعة و أكثرها انتشارا في المملكة الحيوانية هو الكولسترول.

والكولسترول مكون رئيسي للأغشية الخلوية . فهو يتواجد في أغشية الخلايا الحيوانية . بينما تفتقر لوجوده أغشية الخلايا النباتية وخلايا البكتيريا . وقد تصل نسبة الكولسترول في أغشية بعض الخلايا الحيوانية إلى 50% من مجموع الدهون المكونة للغشاء . والكولسترول مدخل (Precursor) لصناعة الكثير من المركبات الستيرويدية مثل أحماض المرارة وهرمونات الجنس.

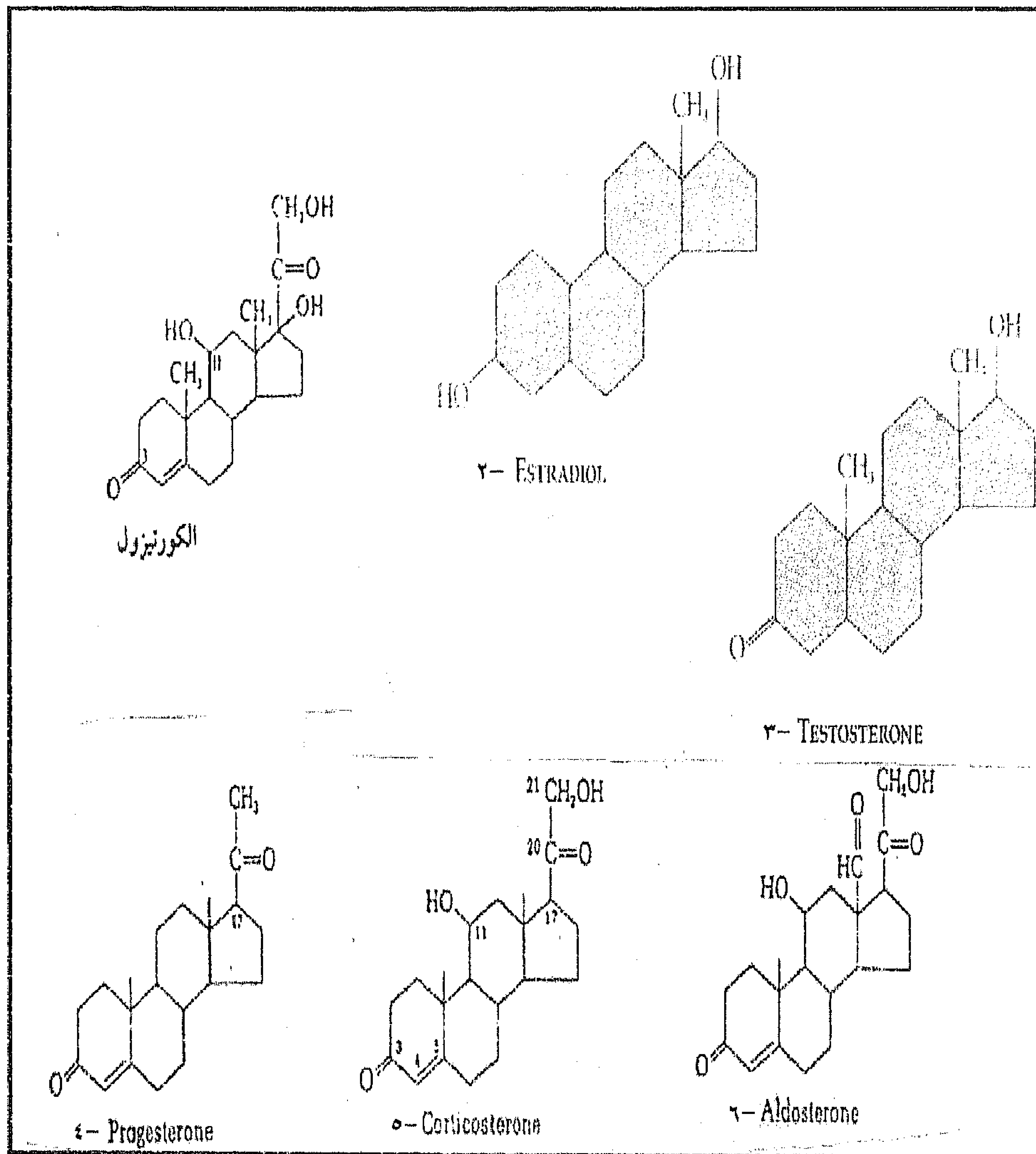
أملاح المرارة

أملاح المرارة Bile Salts هي ناتج هدم الستيرويدات بما فيها الكولسترول . وتعمل أملاح المرارة Bile Salts كمستحلبات Emulsifiers .وهي هامة في إذابة ونقل وهضم وامتصاص الدهون الغذائية من القناة الهضمية . فهي تعمل على تكوين ميسيلات مختلطة Mixed Micelles مع المواد الدهنية الغذائية لتبقيها عالقة في الوسط المائي ولتصبح قابلة وعرضة للتحليل بالإنزيمات الهاضمة .

الهرمونات الستيرويدية

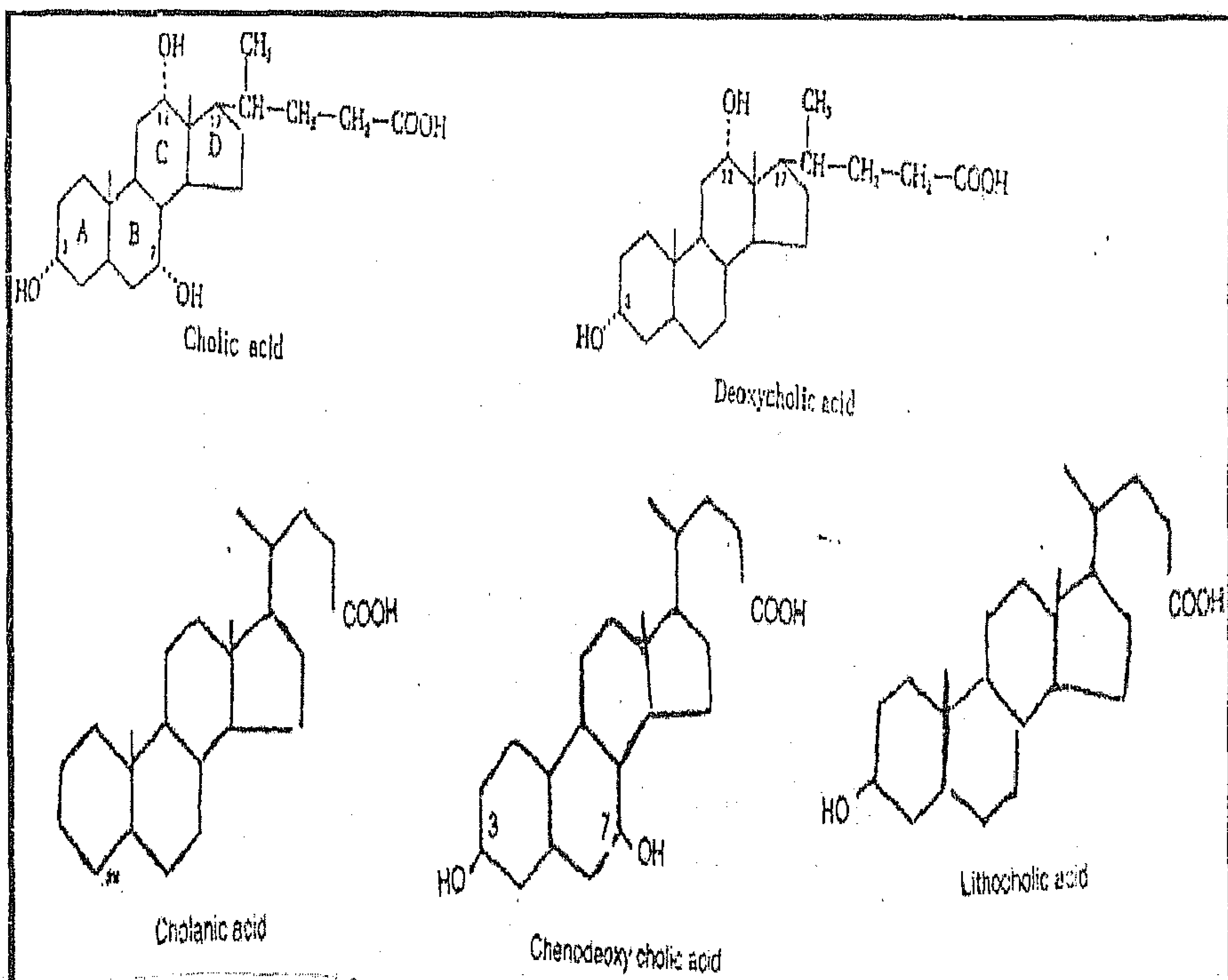
أهم هرمونات الجنس الذكرية (الاندروجينات Androgens) التستوستيرون Testosteron . وأهم هرمونات الجنس الأنثوية (الأستروجينات Estrogens) الإستراديول Estradiol والبروجسترون Progesteron . وينظم التستوستيرون في الذكر تطور كل الخصائص الجنسية الذكرية ونضوج الحيوانات المنوية ونشاط الأعضاء التناسلية.

وفي الأنثى الاستروجينات والبروجسترون (نواتج المبيض) مسؤولة عن تنظيم الدورة الشهرية.



رسم (٤,٢٤) أهم الهرمونات الستيرويدية

١- الكورتيزول Cortisol ٢- الاستراديول Estradiol ٣- التستوستيرون Testosterone ٤- البروجسترون Progesterone ٥- الكورتيكوسترون Corticosterone ٦- الألدوسترون Aldosterone .



رسم (٤,٢٥)أهم أملاح المرارة **Bile salts** .

١-حامض الكوليك Cholic Acid ٢- حامض الكوليك اللاأكسجيني Deoxycholic Acid ٣- حامض الكولانيك Cholanic Acid ٤- حامض الكينوكوليك اللاأوكسجيني Chenodeoxycholic Acid ٥- حامض الليثوكوليك Linocholic Acid.

فيتامين دال(د)

يتواجد فيتامين دال في الحليب وزيت كبد الأسماك .وتحتاج الحيوانات فيتامين دال لأيض الكالسيوم والفوسفات الضروري لصحة العظام والأسنان ونموها وتطورها. وتتكون العظام من أملاح فوسفات الكالسيوم بشكل رئيسي . ويسبب نقص فيتامين دال الكساح Rickets , حيث تصبح العظام طرية هشة وذات تشوهات عديدة .

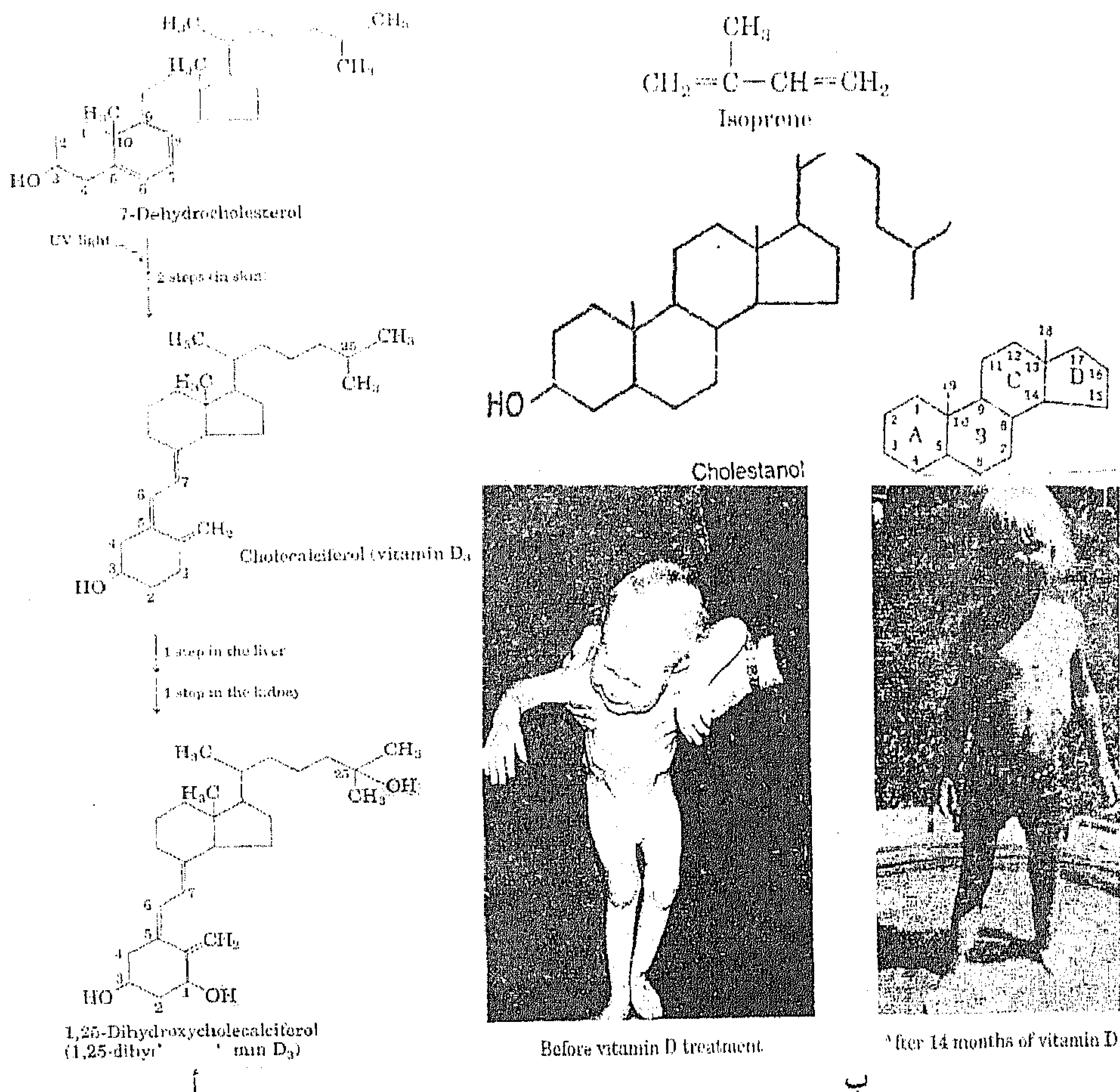
ويتكون فيتاميـــن دال في الإنسان من الكولسيترول عند تعرض الجلد لأشعة الشمس فوق البنفسجيـــة. ويتكون فيتامين دال-3النشط من مشتـــق الكولستـــرول فاقـــد الهيـــدروجيـــن فـــي الموقـــع 7(7- كوليســـترول اللاهيدروجينـــي 7- Dehydrocholesterol) ويدعى فيتامين دال-2 أو ايرجوكالسفيرول Ergocalciferol. وينتج فيتامين دال-2 إنزيميا من الكولسترول أو تجاريا من تعريض الايرجوستيرول Ergosterol من الخميرة أو بعض الفطريات ألي الأشعة فوق البنفسجية. ويكون فيتامين دال-2 بدوره فيتامين دال- 3 المسمى كوليكالسيفيرول Cholicalciferol من التعرض للأشعة فوق البنفسجية Ultra Violet Light =U.V في جلد الحيوانات . إذن يتكون فيتامين دال-3 كناتج طبيعي في الجلد من مولد غير نشط (دال-2) تحت تأثير الأشعة فوق البنفسجية . ويعزز فيتامين دال-3 امتصاص الكالسيوم من الأمعاء وخروج الكالسيوم من العظام . ويحول فيتامين دال-3 في الكبد والكلية إلى مركبات هيدروكسيلية اكثر فعالية. ومن هذه المركبات :

1، 25 - ثنائي هيدروكسيل الكوليكالسيفيرول 1,25- Dihydroxy Cholicalciferol والمسؤول الأول عن أيض الكالسيوم والفوسفات. وتضاف مجموعة الهيدروكسيل الأولى في الكبد أولا بفعل إنزيم موجود في الشبكة البلازمية الداخلية Endoplasmic Reticulum (ER) . ويكون هذا الإنزيم

المركب 25 –هيدروكسيل الكوليكالسيفيرول 25- Hydroxy Cholicalciferol.
وتضاف مجموعة الهيدروكسيل الثانية في الكلية بإنزيم موجود في الميتوكوندريا .وينشط هذا الإنزيم بهرمونات الغدة جار درقية Parathyroid والتي تفرز استجابة لنقص تركيز الكالسيوم والفوسفات في الدم . فيحفزعلى إضافة مجموعة الهيدروكسيل في الكلية نقص الكالسيوم والفوسفات في الدم وهرمونات الغدة جار درقية. ويؤدى ارتفاع مستوى الكالسيوم في الدم إلى إضافة مجموعة الهيدروكسيل لموقع آخر (ذرة الكربون رقم 24 بدل رقم 1) منتجا مشتقاً غير فعال .

وينتج فيتامين دال النشط في الكلية ويؤثر على العظام والأمعاء لذا فهو يشبه الهرمونات.

والإنزيمات المحفزة على إضافة مجموعات الهيدروكسيل هي فلافونية من النوع المؤكسد معتمدة الأكسجين (اكسيديزات Flavooxidases مختلطة الوظيفة Mixed Function) . وتعرف أيضا بموضيفات مجموعة الهيدروكسيل Hydroxylases .



رسم (٤,٢٦) فيتامين دال .

وهو عديد وحدة الايزوبرين (١) ومشتق من الكولسترول (٢). ويحتوى الكولسترول وجميع الستيرويدات على حلقة الفينانثرين المندمجة مع حلقة خماسية مشبعة (٣) . ينتج فيتامين دال-٣(الكوليكولسيفيرول Cholecholcipherol (٤) في الجلد بفعل الإشعاع فوق البنفسجي لجزيء مولد وهو ٧-الكوليسترول اللاهيدروجيني في الموقع ٧ (7-Dehydrocholesterol) (٥) .وفي الكبد والكلية تضاف مجموعة هيدروكسيل لذرة الكربون رقم ٢٥ وأخرى لذرة الكربون رقم١. والناتج هو الهرمون النشط ١و٢٥-كوليكالسيفيرول ثنائي الهيدروكسيل 1,25-Dihydroxychlecalciferol (٦).وينظم هذا الهرمون أيض الكالسيوم في الكلية والأمعاء والعظام . ويمنع فيتامين دال في الغذاء شلل الأطفال .ومبين إلى اليسار صورة لطفل مصاب بالشلل والى اليمين صورة لنفس الطفل بعد المعالجة بفيتامين دال لمدة ١٤ شهرا .

الكاروتينويدات Carotenoids

تشمل نوعين من المركبات وهما الكاروتينات والزانثوفيلات Xanthophylls . وهي صبغات نباتية غير ذائبة في الماء واسعة الانتشار في الطبيعة . ولكنها أكثر انتشارا في النباتات والطحالب. وتشترك بعملية الحصاد الضوئي (التمثيل الضوئيPhotosynthesis) كصبغات مساعدة Accessory Pigments.

وأكثر الكاروتينويدات انتشارا هو بيتا – كاروتين ذو اللون الأصفر البرتقالي كلون الجزر. وتتكون الكاروتينات من 40 ذرة كربون .وهي متواجدة في بناء مشعب وذات مجموعات حلقية متماثلة عند كل طرف وروابط زوجية من النوع مختلف الموقع Trans-Configuration .

فيتامين ألف (أ)

تعتبر الكاروتينات المصدر الرئيسي لفيتامين ألف (أ) الذي يعرف باسم الريتينول Retinol. وينتج القطع المتماثل والمحفز إنزيميا لكاروتين–بيتا جزيئين من فيتامين أ . ويعتبر هذا الانشطار المصدر الرئيسي لفيتامين ألف في الحيوانات على الرغم من عزله أولا من زيت كبد الأسماك.

والدور الوظيفي لفيتامين ألف في الأبصار مفهوم لحد كبير على المستوى الجزيئي. ويتواجد الريتينول في شبكية العين ويحول إنزيميا إلى النوع الالدهيدي (الريتينال Retinal). ويتحد الريتينال مع بروتينات تدعى اوبسينات Opsins مكونا بروتين الرودوبسين Rhodopsin النشط في عملية الإبصار. ويعتبر معقد أوبسين – ريتينال المستقبل الأول للضوء في الخلايا المشاركة في عملية الإبصار حيث يبعث بنواتج الاستقبال إلى الجهاز العصبي خلال العصب البصري.

وتمتلك معظم الفقاريات نوعين من الخلايا البصرية في شبكية العين وهي الخلايا العمودية Rod Cells والخلايا المخروطية Cone Cells . والأولى هي

المستقبلة للضوء الخافت وغير قادرة على تمييز الألوان . والثانية هي المستقبلة للضوء الساطع وقادرة على تمييز الألوان. ويبدو وجود نوع واحد من بروتين الأوبسين في الخلايا العمودية وهو البروتين النشـــط المعـــروف باســـم الرودوبسين Rhodopsin. أما في الخلايا المخروطية فهناك ثلاثة أنواع من الأوبسينات متحدة مع الريتينال مكونة المستقبلات Receptors للضوء الأزرق والأحمر والأخضر.

والريتينال المتحد مع البروتينات ذو بناء يدعى 11-cis . ويتحول عند تعرضه للضوء إلى البناء All-trans . وهذا التحول هو المسؤول عن الإحساس بالضوء والألوان والذي يتم خلال مراحل وسطية عديدة.

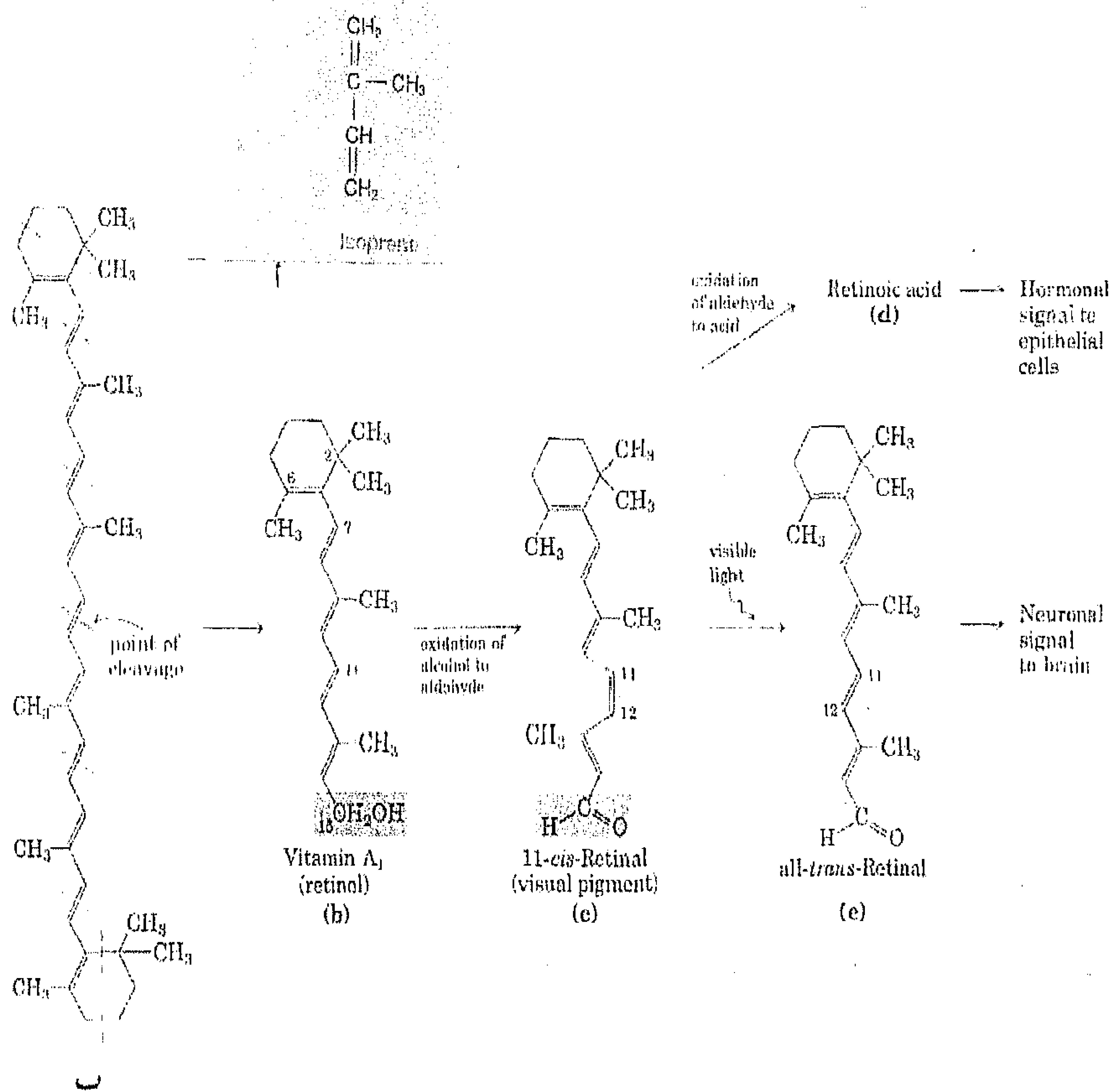
ويمكن تلخيص عملية الإبصار بالخطوات التالية :

ا- تحويل الرابطة الزوجية في الموقع 11 في جزيء الريتينال من النوع متباين الاتجاه all trans Retinal إلى النوع متماثل الاتجاه 11-cis Retinal

ب- يليه اتحاد الريتينال مع بروتين الأوبسين (مستقبل نشط للضوء) مكونا معقداً يسمى الرودوبسين والمتواجد في أغشية متراكمة داخل الخلية العمودية. ويتم الارتباط مع مجموعة الأمين ابسلون للحامض الأميني ليسين Lysine.

ج- يهيج الضوء بروتين الرودوبسين ليؤدي إلى تغيير في شكل الجزيء ويتحول الريتينال 11-cis إلى الريتينال all trans. ويتحلل من الأوبسين. وهذا التحول والتفكك إشارة لخلق تيار كهربائي في العصب البصري ينقل إلى الدماغ

د- تبدأ دورة جديدة بتحول الريتينال all trans إلى الريتينال 11-cis بفعل إنزيم ايزوميريز وبارتباطه مع الأوبسين مكونا الرودوبسين الحساس للضوء.



رسم (٤,٢٦)فيتامين ألف (**Vitamin A**) .

أ- وحدة الأيزوبرين . وهي وحدة بناء جميع اللبيدات المشتقة Derived Lipids . ب- بيتا كاروتين Beta - Carotene . وهو مولد Precursor لفيتامين ألف .والخطوط المتقطعة تبين حدود وحدات الأيزوبرين وينتج من قطع الجزيء في المكان المبين جزيئين من فيتامين ألف (ريتينول Retinol) . وينتج من الأكسدة لذرة الكربون رقم١٥ الكحولية إلى مجموعة ألدهيد مركب الريتينال Retinal .وينتج المزيد من الأكسدة حامض الريتينويك Retinoic Acid .وهو هرمون ينظم التعبير الجيني في الجلد . ويكون اتحاد الريتينال مع بروتين الأبسين Opsin مركب الرودوبسين Rhodopsin . وفي الظلام , ريتينال الرودوبسين في بناء يدعى 11-cis . وعند وجود الضوء المرئي وحدوث الإثارة للرودوبسين تحدث مجموعة من التفاعلات الكيميائية -الضوئية ويتحول 11-cis ريتينال إلى All-trans ريتينال . وهذا يدفع على حدوث تغيير في شكل الرودوبسين .ويؤدي هذا التغيير في شكل البروتين (في الخلايا العمادية Rod cells لشبكية العين) إلى بعث رسالة عصبية (كهربائية) إلى الدماغ .

اليوبيكوينونات

اليوبيكوينونات Ubiquinones أو الكوينونات Quinones مركبات غير قطبية وتذوب في الأغشية البيولوجية والمذيبات العضوية. وسميت كذلك لانتشارها الواسعUbiquitous في أغشية النظام البيولوجي وخاصة في الأغشية المقرنة Coupling Membranes مثل غشاء الميتوكوندريا الداخلي Inner Mitochondrial Membrane وغشاء الثيلاكويد Thylakoid. وتعرف مشتقات الكوينون Quinone بمرافق الإنزيم Q (Coenzyme Q) .

ويتواجـد أنواع عديـدة من مشتقات الكوينون كيميائيا. فمثلا مرافق الإنزيم - Q هو نيتروكوينون Nitroquinone ذو الذراع غير القطبي الطويل (يختلف طولها حسب المصدر) المكون من وحدات الايزوبرين. ويتراوح العدد في النظـــام البيولوجي بين 4-10 من وحدات الأيزوبرين. فيمتلك اليوبيكوينون في معظـم الأنسجة الحيوانية 10 وحدات من الأيزوبرين (n=10) كسلسلة جانبية كتـلك المتواجدة في الميتوكندريا . وتم عزل مشابهات عديـــدة من كائنات حية أخري وخاصة البكتيريا ومن عضيـات متنوعـــة مثـــل البلاستيدات الخضراء (الكلوروبلاستيدات Chloroplastes).

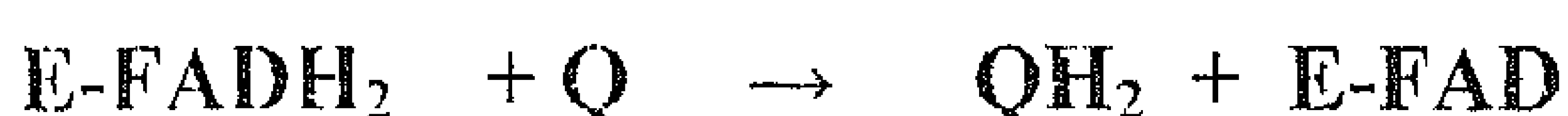
مرافق الإنزيم Q والبلاستوكينون

أهم أدواره البيولوجية كما في غشاء الميتوكوندريا الداخلي هو نقل الهيدروجين (الإلكترونات والبروتونات = مكافئات الاختزال) من مواد مختلفة مثل أل NADH أو الانزيمات الفلافونية المختزلة مثل مؤكسد حامض السكسنيك XH_2 (Succinate dehydrogenase = SDH) إلى السيتوكرومات نوع ب Cytochrome-b. فيستقبل اليوبيكوينون في أغشية الاقتران زوجا من الإلكترونـــات والبروتونات (ذرتي هيدروجين) من جميع الإنزيمات الفلافونية

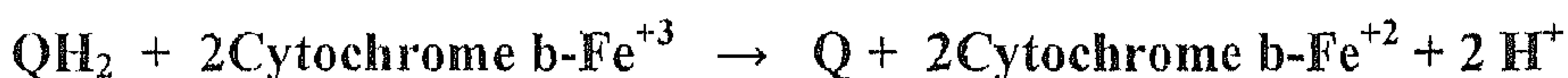
المختزلة $(Reduced-Enzyme =E-FADH_2)$ المزيلة للهيدروجين Flavodehydrogenases (وليس Flavooxidases) والمتواجدة في الأغشية المشاركة في حفظ الطاقة بآلية الاقتران الاسموزي Chemioosmosis. وهو بدوره يمنح الإلكترونات إلى السيتوكرومات Cytochromesفي السلسلة التنفسية .وبهذا يعمل على تكون الإنزيمات الفلافونية المؤكسدة (Oxidized-Enzyme = E-FAD) لتقوم بعملها التحفزي من جديد . ومثلا تمثل التفاعلات الناقلة للإلكترونات من حامض السكسنيك الى مرافق Q والمحفزة بالمعقد II (Succinate –Q Oxidoreductase) للسلسلة التنفسية بالآتي :



$$Succinate + E\text{-}FAD \rightarrow Fumarate + E\text{-}FADH_2$$



$$E\text{-}FADH_2 + Q \rightarrow QH_2 + E\text{-}FAD$$



$$QH_2 + 2Cytochrome\ b\text{-}Fe^{+3} \rightarrow Q + 2Cytochrome\ b\text{-}Fe^{+2} + 2H^+$$

فيتامين كاف–$_1$ وكاف–$_2$

يتكون فيتامين كاف–$_1$ وكاف–$_2$ ($K\text{-}_1$and $K\text{-}_2$) من وحدة البناء الأساسية نفثوكوينون (ثنائي الحلقة) وسلسلة الكربون المهدرجة الجانبية ذات الأعداد المتباينة من وحدات الأيزوبرين . ويدعى فيتامين كاف–$_2$ المتواجد في الحيوانات والبكتيريا ميناكونيون Menaquinone وهو ذو ست وحدات ايزوبرين مكونة للسلسلة الجانبية مع تواجد روابط زوجية في وسط كل وحدة ايزوبرين. وتعتمد الحيوانات على مصدرين لهذا الفيتامين. الغذاء ويشمل الخضراوات والأجبان والبندورة وما تصنعه البكتيريا في القناة الهضمية.

ويمنع نقص فيتامين كاف–$_2$ تجلط الدم . ويعزى هذا لخلل في صناعة جزئ البروثرومبين Prothrombin النشط.فيشارك فيتامين كاف–$_2$ في عمليات التغير التي تتم بعد التصنيع لجزيء البروثرومبين كمنتج أولي بما يعرف بتغيرات

ما بعد الترجمة Post Translational Modification. ويشمل هذا التغيير إضافة مجموعة الكربوكسيل لعدة أحماض أمينية من بواقي حامض الجلوتاميك لذرة الكربون جاما منتجا جاما كربوكسيل حامض الجلوتاميك (Gamma Carboxy Glutamic Acid) الضرورية للارتباط مع الكالسيوم. وينشط ارتباط الكالسيوم تحول البروثومبين إلى بروتين الثرومبين النشط Thrombin . ويحول الثرومبين بدوره برونين الفيبرينوجين Fibrinogen إلى ألياف الفيبرين Fibrin (الجلطة) المانعة للنزيف.

ويدعى فيتامين كاف-1 المتواجد في النباتات فيللوكوينون Phylloquinone .وهو ذو أربع وحدات ايزوبرين مكونة للسلسلة الجانبية.

فيتامين E

يعرف فيتامين E بفيتامين الإخصاب أو مضاد العقم لضرورته في الإخصاب الطبيعي للحيوانات. وهو يمثل مجموعة من المواد تدعي ألفا وبيتا وجاما - توكوفيرولات Tocopheroles (طفل= tokos وحمل= phorein) وأكثرها نشاطا هو ألفا-توكوفيرول. وعلى الرغم من إثبات دوره الهام في الإخصاب لحيوانات المختبر إلا انه ليس هناك ما يؤكد هذا الدور في الإنسان. ولكنه بالتأكيد ذو دور هام في نمو وتطور العضلات حيث أن نقصه يؤدي إلى ضمور العضلات Muscle Dystrophy. ويستخدم فيتامين (E) في حفظ الأطعمة كمادة مضادة للأكسدة. ويلعب هذا الدور فسيولوجيا مع فيتامين جـ والجلوتاثيونGlutathione.

الدوليكول .

يمتلك الدوليكول في الحيوانات 17-21 من وحدات الأيزوبرين كسلسلة جانبية بعدد لذرات الكربون يساوي 85-105 . وعدد وحدات الأيزوبرين في البكتيريا يساوي 11 .وفي النباتات والفطريات يتراوح العدد من وحدات الأيزوبرين بين 14-24 . وهو ناقل مؤقت للسكريات في أثناء بناء اللبيدات الكربوهيدراتية والبروتينات الكربوهيدراتية في الشبكة الاندوبلازمية وجسم جولجي.

(١) (a) Vitamin E: an antioxidant

(٢) (b) Vitamin K_1: a blood-clotting cofactor (phylloquinone)

(٣) (c) Warfarin, a blood anticoagulant

(٤) (d) Ubiquinone: a mitochondrial electron carrier (coenzyme Q) (n = 4–8)

(٥) (e) Plastoquinone: a chloroplast electron carrier (n = 4–8)

(٦) (f) Dolichol: a sugar carrier (n = 9–22)

رسم (٤,٢٨) الأيزوبرينويدات **Isoprenoids** .

مركبات هامة بيولوجيا مشتقة من وحدة الأيزوبرين نذكر منها :

١- فيتـــامين E (مضاد التأكسد) . ٢- فيتامين كاف-٢ (K_2) (عامـــل مساعد في تجلط الـــدم) ٣-وارفرين Warferin (مضاد لتجلط الدم) ٤- اليبيكوينون Ubiquinone ناقل الإلكترونات في غشاء الميتوكوندريـــا الداخلـــــي Inner Mitochonrial Membrane ويعرف بمـــرافق Q (Coenzyme Q) . ٥- البلاستوكوينون Plastoquinone (ناقل الإلكترونات في غشاء الثيلاكويد Thylkoid Membrane في البلاستيدات الخضراء) . ٦- الدوليكول Dolicol (ناقل مؤقت للسكريات في أثناء بناء الكربوهيدراتية قليلة التسكر Oligosaccharides قبل إن تضاف إلى الليبدات والبروتينات . ووحدات الأيزوبرين محددة بخط متقطع .

الفصل الخامس

البـــــروتينـــــات

وحدات بناء البروتينات:

يتواجد في الطبيعة ما يقارب أل 300 حامض أميني. ولكن عشرين منها فقط وحدات بناء لجميع البروتينات . وهذا مثال حي على وحدة النظام البيولوجي والنمط المشترك في البناء والأنشطة بين جميع الكائنات الحية. وتعرف الأحماض الأمينية العشرون بالقياسية Standard Amino Acids لتمييزها عن أحماض أمينية أخرى غير قياسية Nonstandard Amino Acids تتواجد في الطبيعة. فبعض البروتينات تحوي أحماضا أمينية غير العشرين القياسية. ويفتقر بعضها لبعض الأحماض الأمينية القياسية . ويتم تكوين الأحماض الأمينية غير القياسية بتغيير البناء الكيميائي لأحد الأحماض الأمينية القياسية بعد تصنيع البروتين . ولهذا فهي ليس لها شيفرة وراثية Genetic code وكودون Codon.

ويتم بناء البروتين بالإضافة المنظمة والمتعاقبة للأحماض الأمينية الواحد تلو الآخر أثناء عملية الترجمة Translation للمعلومة الوراثية في جزيء الرسول الناقل mRNA . ويتــــم ربــــط الأحماض الأمينية معا بروابط ببتيدية Peptide Bonds في سلسلة عديد الببتيد . ولكل حامض أميني قياسي شيفرة وراثية Genetic code واحدة أو اكثــــر خاصة به موجودة في المادة الوراثية(مادة ألDNA). وتسمى سلسلة عديد الببتيد بالبروتين , إذا زاد عدد بواقي الأحماض الأمينية عن الخمسين . وقد تكـــون سلسلة عديد الببتيد في بنائها الثالث Tertiary Structure وحدة بناء في بروتين ذي مستوى رابع من البناء Quaternary Structure.

إن ترتيب وعدد ونوع الأحماض الأمينية(البناء الأول) في سلسلة عديد الببتيد (البروتينات) محدد وراثيا. وهو فريد Unique وخاص Specific لكل سلسلة عديد الببتيد (بروتين) . إذن البناء الأول موروث من خلال ترتيب الشيفرات الوراثية Genetic Codes في المادة الوراثية وترتيب الكودونات Codons في الرسول . ويحدد البناء الأول تشكل سلسلة عديد الببتيد إلى البناء الثاني Secondary Structure والثالث (والرابع إن وجد) . ويحدد أيضا خواص البروتينات الفيزيائية والكيميائية وكذلك بناءها الإلكتروني وشكلها ثلاثي الأبعاد ونشاطها البيولوجي. فجميع البروتينات فريدة البناء والوظيفة. وهي متنوعة بتنوع أنشطة الحياة . ومع ذلك تشترك جميعها في صفات عديدة.

أهمية البروتينات

أشتق تعبير البروتينات Proteins من الكلمة اليونانية Proteios. وتعني في المقام الأول. ويؤكد الاسم على أهمية وجودها في الغذاء للصحة الجيدة . والبروتينات أكثر المركبات تنوعا (بناء ونشاطا) في النظام البيولوجي وأكثرها مهارة بما تقوم به من وظائف خلوية . وتعزى جميع الأنشطة الخلوية إلى وجود بروتينات متخصصة.

إن التنوع والاختلاف الكبير في الوظائف وفي البناء الأول لسلاسل عديد الببتيد جعل البروتينات على رأس القائمة من حيث الأهمية البيولوجية بعد الأحماض النووية . فهي أكثر المركبات العضوية انتشارا في الخلية . فتشكل البروتينات غالبا ما مقداره 50% من الوزن الجاف للمادة الحية. وقد تمتلك الخلية ما يزيد عن 10 آلاف من جزيئات البروتينات المختلفة .وكل منها ذو بناء ثلاثي الأبعاد (شكل) ودور بيولوجي فريد لا يشاركه فيه جزيء آخر . ويكاد لا يخلو من تواجدها بناء خلوي ذو وظيفة بيولوجية . فوجودها هو المسؤول مباشرة عن

نشاط ذلك البناء الخلوي . ويحدد هوية وذاتية وتخصص البناء الخلوي غالبا محتواه البروتيني . كما ويحدد هوية أي فرد (بناء وسلوكا) ما يمتلك من البروتينات.

وظائف البروتينات

واضح مما سبق انه ليس من السهل حصر وظائف البروتينات بشكل فردي لعدم إمكانية حصر الأنشطة الحيوية . ولكن لأغراض التبسيط تبوب هذه الوظائف إلى الأنواع التالية:

1- **تحفزية Catalysts :** وتشمل جميع الإنزيمات البروتينية . وهي تعمل كمحفزات Catalystsعلى حدوث التفاعلات الكيميائية المكونة لمعابر الأيض . وتحدث في الخلية آلاف التفاعلات وجميعها محفزة بالإنزيمات المتخصصة. فهي المسؤولة عن جميع التحولات الكيميائية للمواد الداخلة للخلية إلى أن يتم خروجها من الخلية كفضلات . والإنزيمات تزيد من سرعة التفاعلات الكيميائية في الخلية. ويشكل مجموع هذه التفاعلات آلة الأيض .ومن أهم نتائج آلة الأيض الحياة نفسها . وآلة الأيض كما هي الحياة قابلة للتنظيم وذلك لأن الإنزيمات الدافعة على حدوثها قابلة للتنظيم. والمنظمات لأنشطة الإنزيمات وكميتها هي مواد كيميائية مثل الأيضيات والهرمونات والإشارات الفيزيائية .

وتعرف الإنزيمات بوحوش الخلية The beast of cells وخاصة تلك المشاركة في معابر الهدم . وتوصف تلك المشاركة في معابر البناء بالأيدي العاملة للخلية Labor of the Cell . فهي الوسائل الجزيئية Molecular Tools المسيرة لأنشطة الخليـــة المختلفة .

2- وسائل نقل أو ناقلات **Carriers or Transporters** وتشمل:

أ- النقل عبر الأغشية الخلوية Translocators or Shuttles . تمنع الأغشية البيولوجية مرور المواد القطبية خلالها . ولهذا يتطلب مرور أي مادة قطبية خلال الأغشية الخلوية وجود ناقل بروتيني يسهل مرورها . وتدعى البروتينات الناقلة للمادة مع فرق التركيز لها(انتقال غير نشط) Permeases للتأكيد على أن عملها يشبه عمل الإنزيمات. وتدعى البروتينات الناقلة للمادة ضد فرق التركيز لها (انتقال نشط) بالمضخات Pumps للتأكيد على حاجتها للطاقة . وتعزى النفاذية الاختيارية للأغشية البيولوجية إلى وجود ناقلات بروتينية متخصصة. وهي تعمل على نقل المواد القطبية المشحونة وغير المشحونة مع أو ضد فرق التركيز لهذه المواد.

ب- النقل في السوائل الحيوية المائية . يشمل النقل داخل أو خارج الخلية (بين حجرات الجسم المختلفة). ويحتاج الكائن الحي (الخلية) الكثير من المركبات غير القطبية للقيام بوظائف هامة .ولهذا لا بد من وجود وسيلة نقل لهذه المركبات في الوسط المائي . وغالبا ما تكون وسيلة النقل مادة بروتينية متخصصة الارتباط مع مادة غير قطبية بعينها تسهل انتقالها في الوسط المائي . فمثلا تنقل الليبيدات(الدهون) في الدم مرتبطة مع البروتينات بما يعرف بالبروتينات الدهنية Lipoproteins. وتنقل الأحماض العضوية مرتبطة مع الألبيومين Albumin . وهناك مواد عديدة تنتقل بسرعة وكفاءة أعلى بعد أن ترتبط مع بروتينات متخصصة . فيزيد الهيموجلوبين في كرات الدم الحمراء والميوجلوبين في الأنسجة من سرعة وكفاءة انتقال الأكسجين من الرئتين إلى الأنسجة . ويزيد البروتين ناقل الحديد Transferrin من سرعة انتقال الحديد من موقع تخزينه في الطحال

إلى باقي الأنسجة. وكما يقلل من سمية الحديد الحر. وينقل النحاس في الدم بواسطة بروتين السريلوبلازمين Cerulloplasmin والذي يمنع سميته وترسبه في الدم .

3- **المناعة Immunity** : تشكل بروتينات جهاز المناعة من الأجسام المضادة (جلوبيولينات المناعة Immunoglobulins) نظام حماية Defense رئيسي للكائن الحي المتطور . وتعمل الأجسام المضادة Anti Bodies البروتينية المتخصصة على إزالة الأجسام الغريبة من الجسم . والانترفيرونات (مضادات الفيروسات) والسموم بأنواعها المختلفة والمضادات الحيوية (البروتينية منها) ما هي إلا وسائل دفاع تنتجها الخلية ضد أعدائها. ويحدث تجلط الدم كوسيلة دفاع لمنع النزيف بوجود مواد بروتينية متخصصة مثل البروثرومبين Prothrombin الذي يتحول إلى ثرومبين Thrombin والفيبرونوجين Fibrinogen الذي يتحول إلى ألياف الفيبرين Fibrin .

4- **التخزين :**

أ. **تخزين الطاقة** : تستخدم بعض البروتينات كوسيلة لتخزين الطاقة الزائدة. وبالتالي تستعمل كمادة غذائية للحصول على الطاقة . فمثلا يخزن الألبيومين Albumin في بياض البيض لأغراض الاستعمال كمادة غذائية لتطور الجنين المنتظر في داخل البيضة . ويفرز الكازين Casein من الخلايا المكونة للحليب لتغذية الجنين النامي أثناء الرضاعة . والبروتينات بشكل عام ذات قيمة غذائية عالية. ولا يستطيع كائن حي الاستغناء عنها . فهي ضرورة للإبقاء على صحة جيدة .

ب- **التخزين لمنع السمية:** فمثلا تمنع سمية الحديد بتخزينه في الطحال بعد ارتباطه مع بروتين الفريتين Ferritin. وتمنع سمية النحاس بعد ارتباطه مع بروتين الكوبرين Cuprin في الأنسجة .

5- **تنظيم الأنشطة الخلوية :** البروتينات قابلة للتنظيم بارتباطها مع المنظمات Regulators =Modulators المختلفة مثل الهرمونات والمثبطات Inhibitors والمنشطات Activators. ودور البروتينات في معابر نقل الإشارة Signal Transduction pathways أساسي لحدوث الاستجابات المطلوبة . ويتطلب العمل التنظيمي الآتي :

أ- **مستقبلات Receptors :** تعزى مقدرة الخلية على الاستجابة لمنظمات أنشطة الخلية المختلفة Regulators من مؤثرات Effectors خارجية وداخلية مثل الإشاراتSignals الكيميائية والفيزيائية إلى وجود مستقبلات Receptors لهذه الإشارات . والمستقبلات جميعها بروتينات كربوهيدراتية. وتتواجد غالبا في الأغشية على السطح الخارجي للخلية . وهي التي تحدد نوع الاستجابات المطلوبة . وبعض البروتينات ذات مقدرة حسية كتلك المتواجدة في أغشية الخلايا العصبية مثل بروتين الرودوبسين في شبكية العين. وبعضها يحفز على تكوين السيالات العصبية .Neurotransmitters

وتعمل البروتينات الكربوهيدراتية كبصمة الإصبع مميزة للخلية عن غيرها ومحددة لنوع التداخلات بين الخلايا .فتعزى إليها مقدرة الخلية على التعرف على الخلايا من حولها والاتصال بها وإحداث التداخلات اللازمة معها . فالبروتينات مسؤولة عن التواصل والتداخل بين الخلية والوسط المحيط بها .

ب- **المنظمات:** بعض منظمات أنشطة الخلية مواد بروتينية مثل الهرمونات البروتينية. وينظم التعبير الجيني وانقسام الخلايا ونموها وحتى انتحارها

مواد بروتينية تعمل كمثبطات أو كمنشطات. والبروتينات عناصر أساسية في التعبير عن المعلومة الوراثية وتكوينها (مضاعفتها ونسخها وترجمتها). فالمادة الوراثية هي مخزون (بنك) من المعلومات الخلوية. والبروتينات هي وسائل التشغيل الجزيئية Molecular Tools لهذه المخزون (البنك).

6- **أيض الطاقة** : يحفز على حصاد وتحولات ونقل وتخزين الطاقة بروتينات متخصصة هامة تتواجد في أغشية الاقتران Coupling Membranes. وتعمل بعض البروتينات لبعض الأسماك والحشرات على تحويل الطاقة الكيميائية إلى طاقة إشعاعية ضوئية. كما ويعمل البعض منها على تحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية وسيالات عصبية.

7- **الحركة:** تعزى الحركة Motility في النظام البيولوجي لوجود بروتينات قادرة على الانقباض والارتخاء Contractile proteins أو التجمع والتفكك المنتظم وبطريقة عكسية Assembly- Disassembly. ويتم هذا بمساعدة محركات جزيئية بروتينية Motor Molecules قادرة على تحويل الطاقة الكيميائية إلى طاقة ميكانيكية. وبروتين الآكتين Actin الكروي مسؤول عن الحركة في جميع الكائنات الحية . فالألياف الدقيقة

Micro Filaments =Thin Filaments =Actin Filaments ما هي إلا تجمع لبروتين الآكتين الكروي Globular Actin. وهي المسؤولة عن انقسام الكتلة السيتوبلازمية Cytokinesis بتكوينها للحزام القابض Contractile Belt وعن حركة مكونات الخلية الداخلية من عضيات وحويصلات خلوية. والأنيبيبات الدقيقة Microtubules ما هي إلا تجمع لبروتين التيوبيولين Tubuline الكروي ثنائي وحدات البناء الروتينية. وهي المسؤولة عن هجرة الكروموسومات أثناء الانقسام النووي. وهـــي أيضا المكونـــة للأهداب والأسواط. والألياف الغليظة Thick Filaments في العضلات ما هي إلا تجمع لبروتين الميوسين Myosin.

وتجمعات الألياف الدقيقة والغليظة هي المسؤولة عن الانقباض العضلي (حركة العضلات المتناسقة) بآلية الانزلاق بين مكوناتها الليفية.

8- **البناء والدعم والحماية:** تعرف جميع البروتينات آنفة الذكر بالبروتينات الكروية Spherical or Globular Proteins . وهي ذائبة بالماء أو في الأغشية البيولوجية وذات نشاط بيولوجي خاص وفريد . وهناك بروتينات خيطية طويلة تعرف بالبروتينات الليفية Fibrous Proteins غير ذائبة في الماء .وتعرف ببروتينات البناء Structural Proteins ذات الأدوار المتعددة والمتباينة. وهي ذات وظائف غير تحفزية .وتشكل هذه البروتينات ما يقدر بثلث بروتينات الجسم في الحيوانات كبيرة الحجم مثل الثدييات .

ويعزى الإبقاء على الشكل سواء كان للكائن الحي كاملا متعدد الخلايا أو للخلية وحتى للعضيات ومواقعها (مع إمكانية تغيير الشكل والموقع حيث تدعو الحاجة) إلى وجود بروتينات ليفية داعمة متخصصة. ونذكر من هذه البروتينات :

أ- **الفيبروين Fibroin** . يتواجد بروتين الفيبروين في الحرير وبيت العنكبوت وفي الغلاف الحامي لكثير من اليرقات.

ب- **الكولاجين "Collagen**. يتواجد بروتين الكولاجين المكون للألياف البيضاء في الأنسجة الضامة والغضاريف والأوتار Tendons وحصائر Matrix الخلايا الحيوانية الخارجية. ويكسب الكولاجين العظام والأربطة والأوتار المرونة العالية والقوة الكافية لتحمل الأثقال والشد.

ج- **الإلاستين Elastine**. يتواجد بروتين الإلاستين المكون للألياف الصفراء في حصائر العديد من الأنسجة الضامة مثل الأربطة Ligaments .

د- **الكيراتينات Keratins** . تتواجد بروتينات الكيراتينات الليفية المكونة للألياف المتوسطة الخلوية Intermediate Filaments في جميع الخلايا وفي النواة وتدعى Nuclear Lamina . وتكون مع ألياف أخرى الهيكل

الخلوي Cytoskeleton الداعم والمبقي على شكل الخلية والنواة. وتتواجد الكيراتينات في الشعر والريش والحوافر والأظافر والمخالب والقرون والصدف وطبقات الجلد الخارجية .

ويكرس التنوع الهائل في بناء البروتينات وأنشطتها المختلفة العلاقة الوثيقة بين الشكل والوظيفة . فتعزى الأنشطة الحيوية المختلفة (الفيزيائية والكيميائية) إلى اختلاف في البناء الكيميائي لمكوناتها وأهمها البروتينات . ويعني تباين الأنشطة البروتينية تباينا في البناء الإلكتروني- الذري. وبالتالي تبايناً في الشكل ثلاثي الأبعاد لهذه البروتينات. وتعتبر البروتينات مركز الحدث في جميع العمليات البيولوجية . وباختصار فان البروتينات هي وحدات البناء والتشغيل والتحكم والتنظيم لوجود الحياة واستمرارها .

ويعزى عمل البروتينات إلي حدوث تداخلات عكسية مع جزيئات أخرى .وتحدث هذه التداخلات العكسية بخصوصية عالية للتكامل في الشكل كتداخل القفل والمفتاح . ويزيد من مهارة البروتينات على التمييز والارتباط مع مادة بعينها مقدرتها على تغيير شكلها حيث يلزم ذلك لخلق التكامل المطلوب في الشكل . وتتم التداخلات البروتينية مع مواد أخرى بتكوين روابط غير إلكترونية ضعيفة. ولهذا فهو ترابط (تداخل) ضعيف وعكسي في معظم الحالات . ويترتب على عكسية هذه التداخلات (الارتباطات) إمكانية التنظيم العكسي لنشاطها سواء بمواد أخرى منظمة أو بتغيير تركيز المواد المتداخلة (قانون فعل الكتلة). وكل هذا يجعل الحياة عملية ديناميكية قابلة أنشطتها المختلفة للتنظيم الدقيق . ومن أمثلة هذه التداخلات ارتباط الهرمون مع المستقبل والإنزيم مع مادة التفاعل والبروتين الناقل مع المادة المنقولة والجسم المضاد مع الجسم الغريب المحفز على تكوينه .

البناء الكيميائي للأحماض الأمينية :

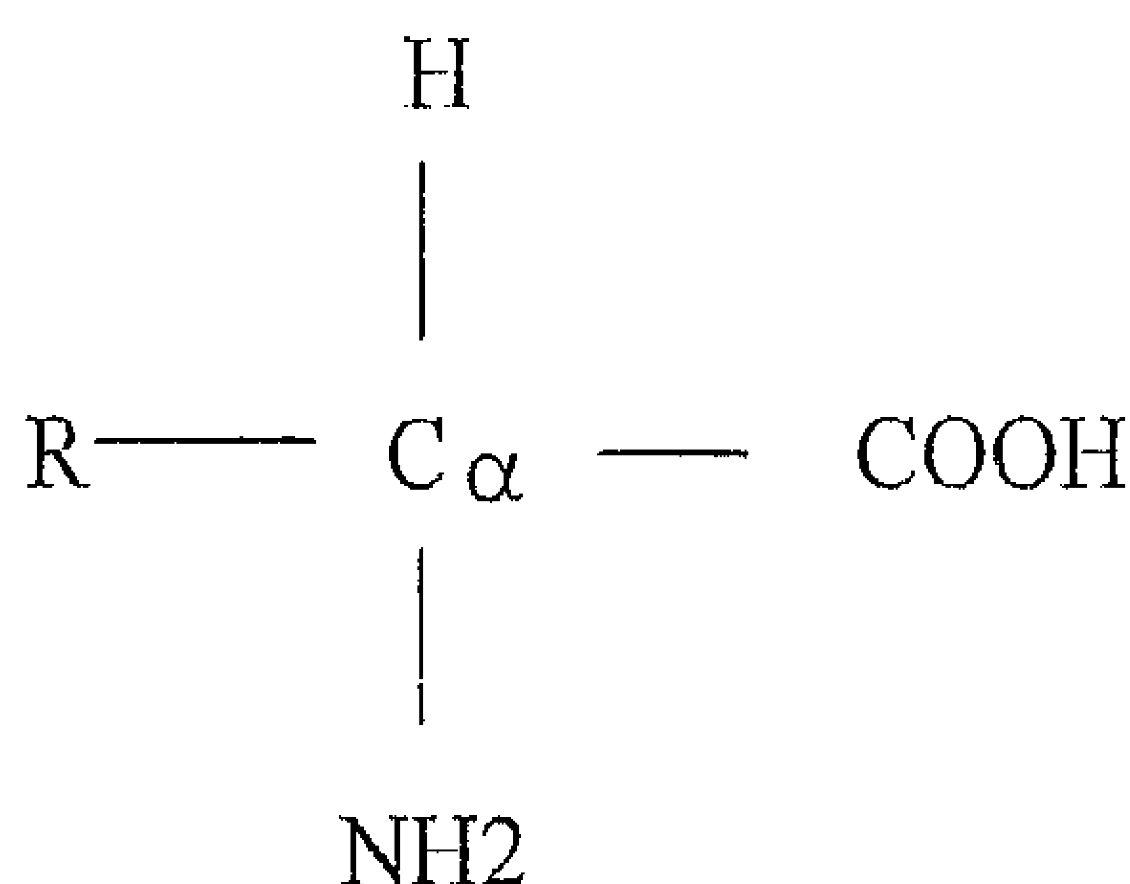
لأن الأحماض الأمينية وحدات بناء أساسية لكل البروتينات , فيصبح معرفة كيمياء الأحماض الأمينية وخصائصها الفيزيائية والكيميائية ضرورة لا غنى عنها. فلا يمكن فهم الخواص والأنشطة البروتينية دون معرفة وحدات بنائها. وسيتم استعراض خصائص جميع الأحماض الأمينية القياسية .

لقد تم اكتشاف أول الأحماض الأمينية وهو حامض الأسبارتيك Aspartic Acid عام 1806 ,وتم اكتشاف آخرها وهو الثريونين Threonineعام 1938. وتجذر جميع أسماء الأحماض الأمينية إلى مصدر اكتشافها . فمثلا وجد الجلوتاميك في بروتين جلوتين القمح Glutin والأسبارجين Aspargin في النبات Asparagus والتيروزين Tyrosine في الجبن حيث جبن = Cheese = Tyros. وسمي الجليسين Glycine لحلاوته حيث حلو = Glykose = Sweet .

وسميت الأحماض الأمينية بهذا الاسم لأنها جميعا (باستثناء البرولين) تمتلك مجموعة أمين قاعدية ومجموعة كربوكسيل حامضية مرتبطة إلى ذرة الكربون رقم 2 أو ألفا في جزيء الحامض الأميني. فهي مركبات عضوية بسيطة. ويمتلك البرولين بناءاً حلقياً ومجموعة إمينو Imino. ويرتبط إلى ذرة الكربون ألفا أيضا ذرة هيدروجين واحدة ومجموعة جانبية متنوعة بتنوع الأحماض الأمينية تعرف بالسلسلة الجانبية أو المجموعة R. فجميع الأحماض الأمينية ذات بناء كيميائي مشترك ممثلة بمجموعة الكربوكسيل- ألفا ومجموعة الأمين- ألفا وذرة هيدروجين وآخر مختلف ممثل بمجموعة R الجانبية (باستثناء الجليسين حيث ترتبط ذرة الكربون -ألفا بذرتي هيدروجين).

وتميـــــز ذرات الكربون بالرمــــوز و/ أو بالأرقام على النحو التالي : ألفا α (رقم 2) وبيتا β (رقــــم 3) وجامــــا γ (رقم4) ودلتا δ (رقــــم 5) وابسيلون ε (رقـــم 6). وتمثل ذرة الكربون لمجموعة الكربوكسيل رقم 1.

وتميز المجموعات النشطة الإضافية إن وجدت برقم الذرة المرتبطة بها . فمثلا مجموعة الكربوكسيل الإضافية تميز ببيتا β في حامض الاسبارتيك Aspartic Acid وبجاما γ في حامض الجلوتاميك Glutamic Acid ومجموعة الأمين الإضافية تميز بإبسلون ε في الليسين Lysine.



ويساوي رقم ثابت التأين pKa_1 (سالب لوغارتم ثابت التأين Ka_1) لمجموعة الكربوكسيل الحامضية -ألفا تقريباً 3.0 ولمجموعة الأمين ألفا pKa_2 تقريباً 9 في جميع الأحماض الأمينية. ولهذا تتواجد جميع الأحماض الأمينية متأينة في الخلية حيث رقم الحموضة يساوي تقريباً 7.0 . وتعتبر الأحماض الأمينية مركبات مزدوجة الخواص القاعدية-الحامضية Amphoteric . ولهذا توصف بأنها مزدوجة الحمل الكهربائي Ampholytes وتسمى Electrolytes . وتسمى المركبات التي تحمل شحنات موجبة وسالبة في آن واحد بالأيونات ثنائية القطبية Dipolar Ions أو Zwitter Ions. والمزيد من التفاصيل تم عرضها في الكتاب الأول الموسوم بعنوان مفاهيم أساسية وعمليات حسابية .

أنواع الأحماض الأمينية :

تختلف الأحماض الأمينية في الخواص الكيميائية والفيزيائية للمجموعة الجانبية "R" . وتقسم الأحماض الأمينية بناء على هذا الاختلاف وأهمها درجة قطبية السلسلة الجانبية التي تحدد درجة ذوبان الحامض الأميني في الماء إلى مجموعتين رئيسيتين :

1- المجموعــة الأولــى: الأحمــاض الأمينية القطبية Hydrophilic وعددها عشرة. وهي تقع في نوعين :

أ- القطبية المشحونة وعددها خمسة. وهي ذات المجموعات الجانبية المتأينة . وهي أيضا على نوعين:

1. الحامضية (سالبة الشحنة) وعددها اثنان
2. القاعدية (موجبة الشحنة) وعددها ثلاثة .

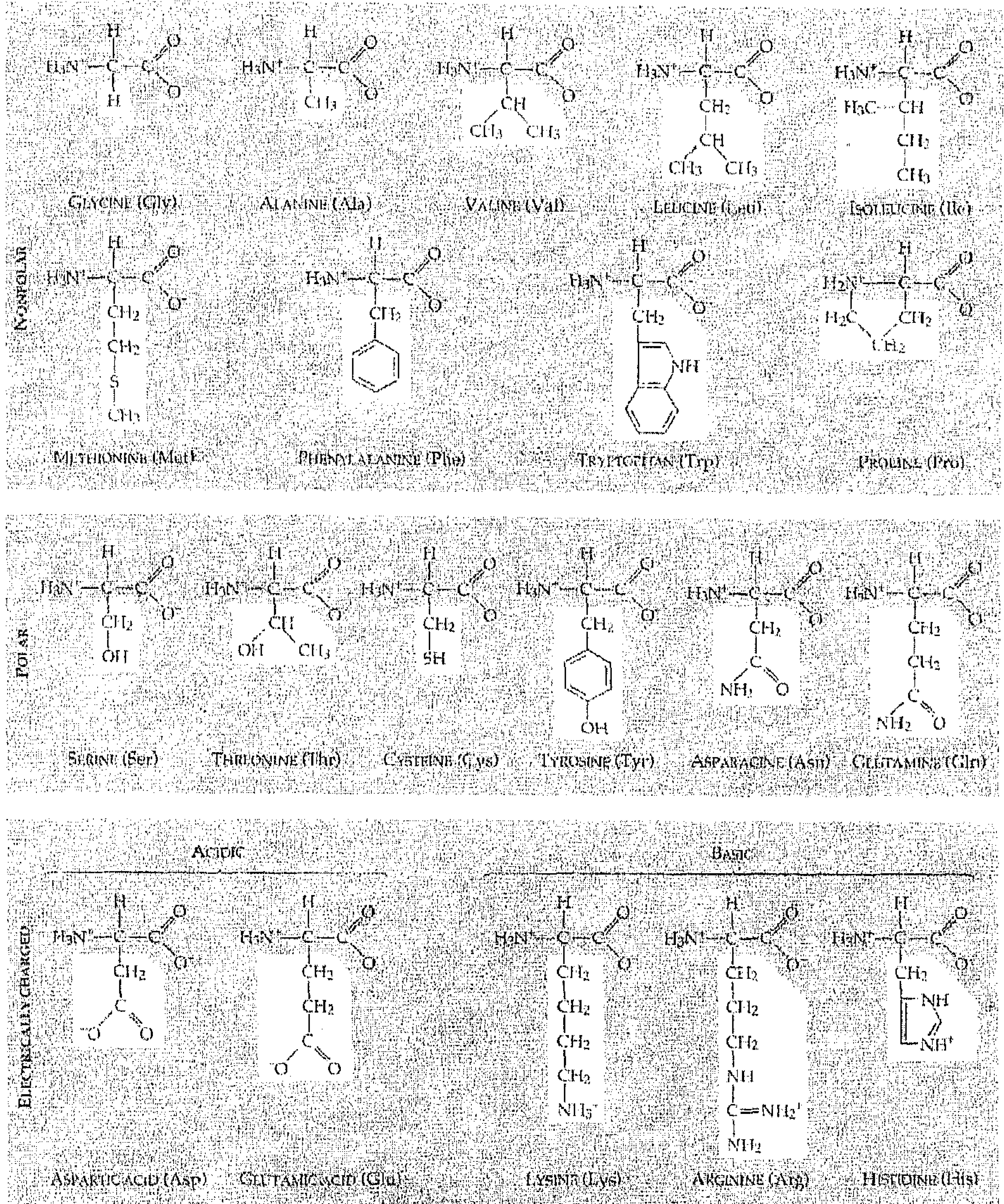
ب- القطبية المتعادلة وعددها خمسة. وهي ذات المجموعات الجانبية غير المتأينة.

2- المجموعة الثانية: الأحماض الأمينية غير القطبية Hydrophobic وعددها عشرة. وجميعها من النوع المتعادل. وتتضمن أيضا نوعين :

أ- غير القطبيــة الأليفاتيــة Aliphatic وعددهــا سبعــة. ومنها المستقيمة والمتشعبة والحلقية.

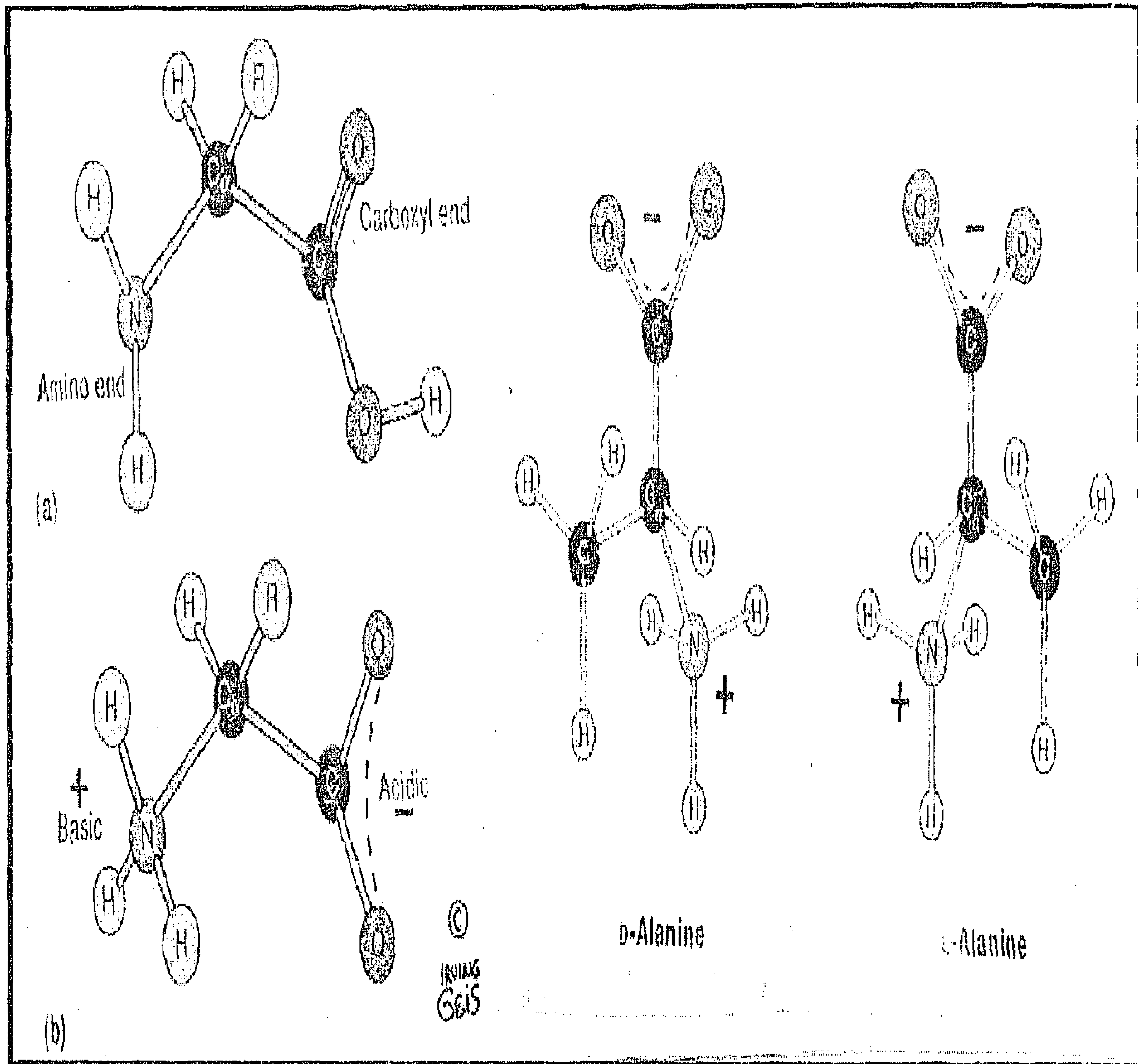
ب- غير القطبية العطرية Aromatic وعددها ثلاثة .

كما تقسم الأحماض الأمينية إلى حامضية وعددها اثنان وقاعدية وعددها ثلاثة ومتعادلة وعددها خمسة عشر. وتتضمن المتعادلة Neutral Amino acids خمسة أحماضٍ أمينية قطبية وعشرة أحماضٍ أمينية غير قطبية . وجميعها ذات سلاسل جانبية غير مشحونة. وذلك لغياب المجوعات القادرة على التأين في سلاسلها الجانبية. ولهذا فإنها تحمل صافي شحنة عند درجات حموضة متعادلة تساوي صفرا (لتساوى تقريبا الشحنة السالبة مع الشحنة الموجبة) . وهذا يعنى أن أل PI لهذه الأحماض تساوي تقريبا 6.0 .



رسم (٥,١) العشرون حامضا أمينيا المكونة للبروتينات :

وضعت الأحماض الأمينية في مجموعات اعتمادا على الاختلاف في خصائص المجموعات الجانبية لها (R-groups) المبينة باللون الأبيض . والأحماض الأمينية كتبت في حالتها المتأينة السائدة عند رقم حموضة الخلية (يساوي تقريبا ٧,٠). والثلاثة أحرف باللغة الإنجليزية المبينة بين الأقواس ترمز للأحماض الأمينية.
أ-المجموعة غير القطبية Nonpolar وعددها ٩ ب- المجموعة القطبية Polarغير المشحونة وعددها٦
ج- المجموعة القطبية المشحونة Electrically Charged. وهي على نوعين (١) الحامضية Acidic سالبة الشحنة وعددها ٢ (٢) القاعدية Basic موجبة الشحنة وعددها ٣ .(Campbell,1997).



رسم (٥،٢) البناء الكيميائي (الإلكتروني-الذري) لبعض الأحماض الأمينية

١- البناء الكيميائي لحامض أميني متعادل Neutral .ومبين أ- الطرف النيتروجيني Amino End والطرف الكربوكسيلي Carboxyl End ب- أيون مزدوج الشحنة Zwitter ion حيث مجموعة الأمين القاعدية Basic موجبـــة الشحنــــة ومجموعــــة الكربوكسيل الحامضيــــة Acidic سالبة الشحنة.٢- الحامض الأميني ألانيـــن (M_r= ٨٩ , Alanine . Ala , A) في بناء ثلاثي الأبعاد موضح أنواع النظائر الفراغية Stereoisomeric Forms لهذا الحامض (D, L). وهوحامض أميني متعادل Neutral . ومبين في حالة من التأين مزدوجة الشحنة Zwitter Ion . (Zubay,1993)

التناظر في الأحماض الأمينية:

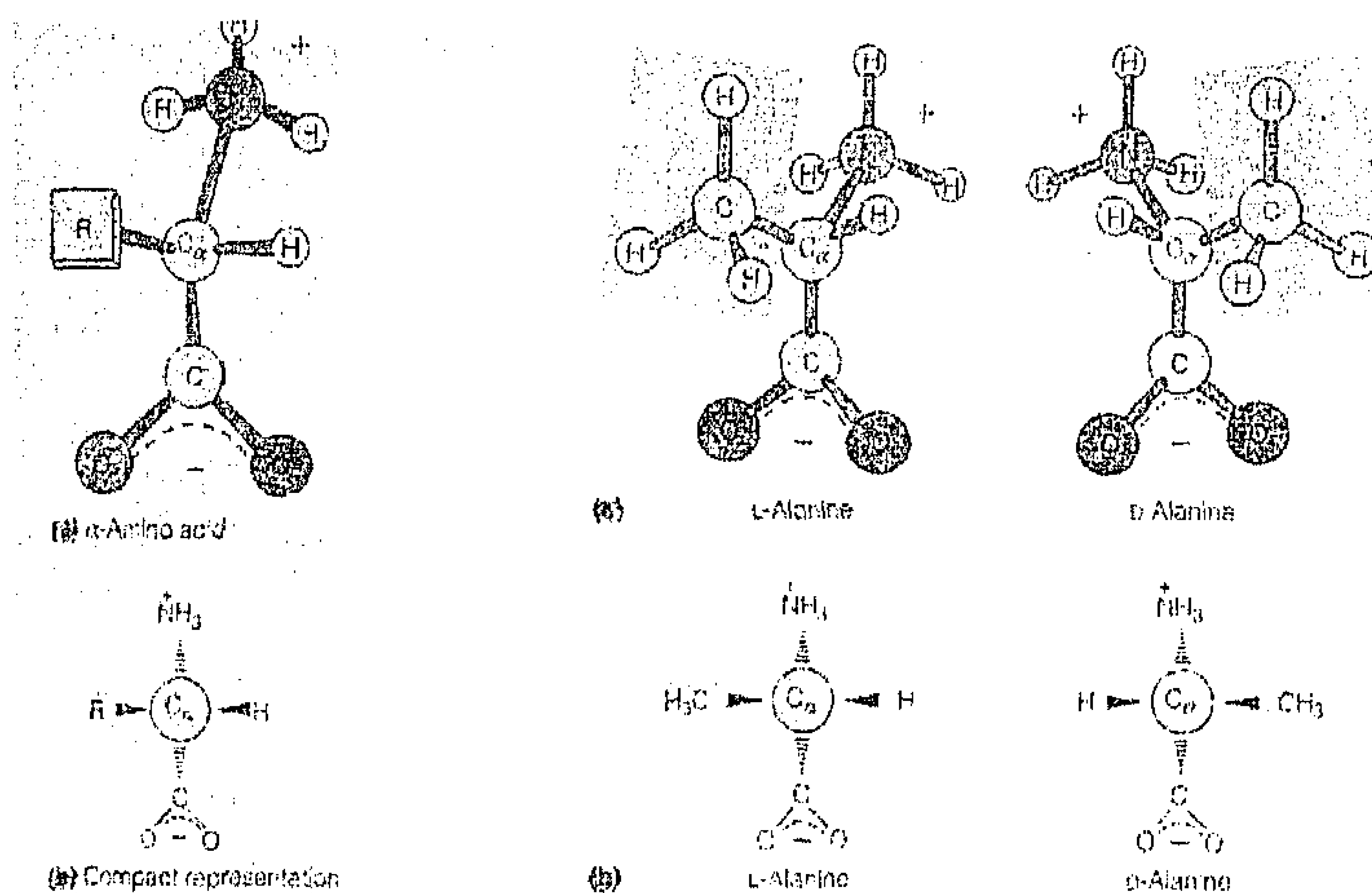
يعزى التناظر Isomerism أوعدم التماثل (Asymmetry) والنشاط الضوئي Optical Activity في الأحماض الأمينية لذرة الكربون ألفا ذات المجموعات الأربع المختلفة . فهي مرتبطة بروابط فردية إلى أربع مجموعات متباينة كيميائياً أو فيزيائياً. وتسمى ذرة الكربون غير المتماثلة هذه بمركز عدم التماثل Asymmetric Center or Chiral Center. وتمتلك جميع الأحماض الأمينية (باستثناء الجليسين) مركزا واحدا غير متماثل. ويتواجد مركزان غير متماثلين في كل من الثريونين Threonine والآيزولوسين Isoleucine .

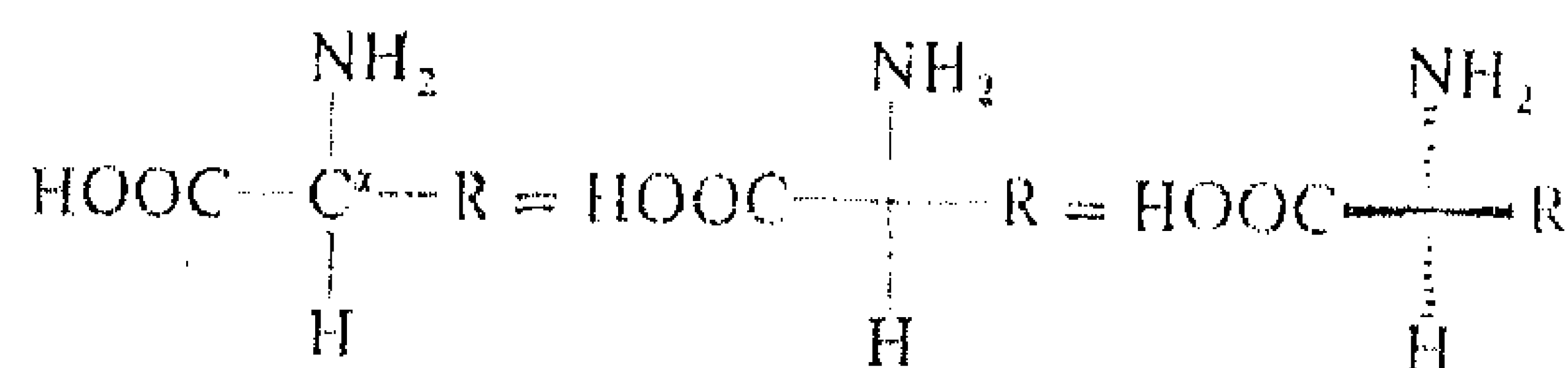
ويعزى التناظر إلى إمكانية توزيع هذه المجموعات الأربع في الفراغ حول الذرة المركزية Chiral Center بطريقتين مختلفتين تماماً غير متطابقتين (Not Super Imposable) . وعلاقتهما معاً علاقة اليد اليسرى باليد اليمنى أو الجسم وصورته بالمرآة . ولهذا يختلف بنائهما الإلكتروني (Electronic Configuration) . وهاذان البناءان يعرفان بالانانتيومرات(Enantiomers) .وهما أحد أنواع المتناظرات الضوئية Stereoisomers . وهما متماثلان في جميع خصائصهما الكيميائية والفيزيائية باستثناء نشاطهما الضوئي (Optical Activity). فيغير محلول أحدهما اتجاه الضوء المستقطب عند مروره خلاله إلى اليمين. ويسمى بيميني الدوران(Dextrorotatory) . ويرمز له بالرمز(D) . ويعمل الآخر عكس الأول. ويسمى يساري الدوران(Levorotatory) . ويرمز له بالرمز(L). ولتحويل أحدهما إلى الآخر لابد من كسر أحدى الروابط الإلكترونية وتكوين أخرى . ويسمى الخليط الذي يحـوي (D) و (L) بالخليط الراسيمي .(Racemic Mixture)

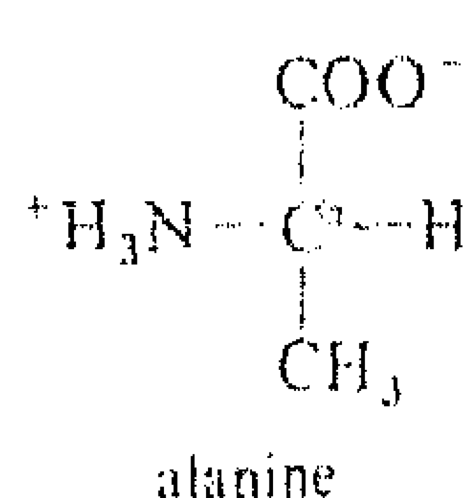
ويتواجد الثريونين والآيزولوسين في أربع متناظرات ضوئية أو فراغية. وهما زوجان من الانانتيوميرات (Two Pairs Of Enantiomers). وتسمى علاقة أي فرد لأحد زوجي الانانتيوميرات نوع D أو L مع أي فرد للزوج الآخر دياستيريوميرات (Diastereomers). بمعنى آخر يوجد زوجان من الدياستيريوميرات (Two Pairs of Diastereomers). زوج من النوع (D) وزوج من النوع (L). وعلاقة أفراد كل زوج من نفس النوع D أو L تسمى دياستيريوميرات. والدياستيريوميرات مميزة باسمائها وبخصائصها الكيميائية والفيزيائية من درجة الانصهار وطيف الامتصاص ونشاطها الكيميائي . فأحدهما يسمى بإضافة المقطع اريثرو Erythro والآخر المقطع ثريو Threo لأول اسم الحامض الأميني . فهناك Erythrothreonine و Threothreonine مثلا .

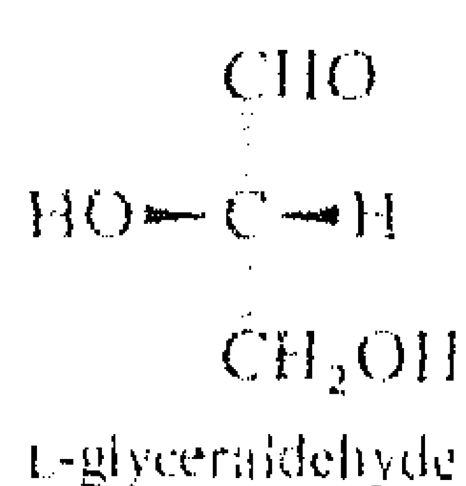
ويتبع للتبسيط والسهولة نظام فشر Fisher لكتابة صيغة البناء للجزيء لمثل هذه المتناظرات على الورق. ويتم هذا بوضع اكثر المجموعات تأكسداً أعلى الورقة وهي مجموعة الكربوكسيل .وثم تكتب باقي ذرات الكربون بشكل عمودي مستقيم . وتوزع المجموعات يميناً ويساراً حول ذرات الكربون غير المتماثلة. ويميز الحامض الأميني نوع (D) بوضع مجموعه الأمين-ألفا إلي اليمين. ويميز الحامض الأميني نوع (L) بوضع مجموعة الأمين-ألفا إلى اليسار. وفي الثريونين والآيزولوسين فان الرموز D و L توصف البناء الفراغي لذرة الكربون ألفا فقط. فهي لا تعني التأثير على مسار الضوء المستقطب. ويوصف المركز الآخر بالنظام RS. ويوصف التأثير على الضوء المستقطب بالرموز (+) أو (d) إذا كان الجزيء يمينياً وبالرموز (-) أو (l) إذا كان الجزيء يسارياً .

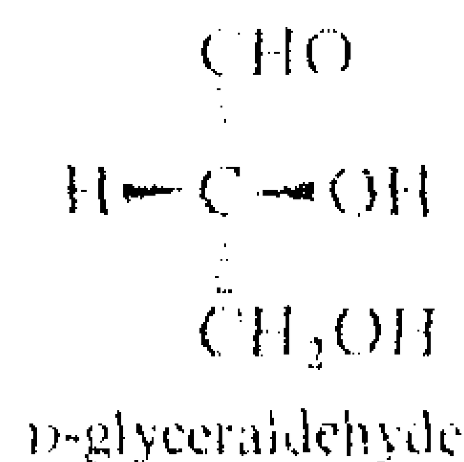
وجميع البروتينات تحوى فقط الأحماض الأمينية من نوع (L) . ويتم التحول ببطء فيما بينهما تلقائيا الى أن يتساوى تركيز كل منهما في الخليط الراسيمي (Racemic). ويتم التحول بمعدل بطيء جداً يقدر بحوالي 0.1% لكل عام. ولهذا تستخدم هذه الظاهرة للتنبؤ بعمر الكثير من المستحثات . ويتم هذا بتقدير نسبة الأحماض الأمينية من النوع (D) في البروتينات المتحللة كبروتين الدنتين Dentin في الأسنان.

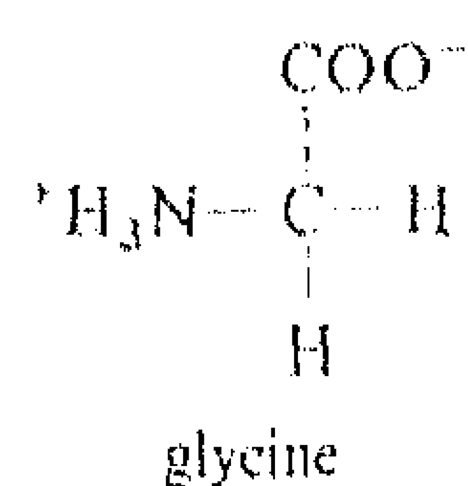


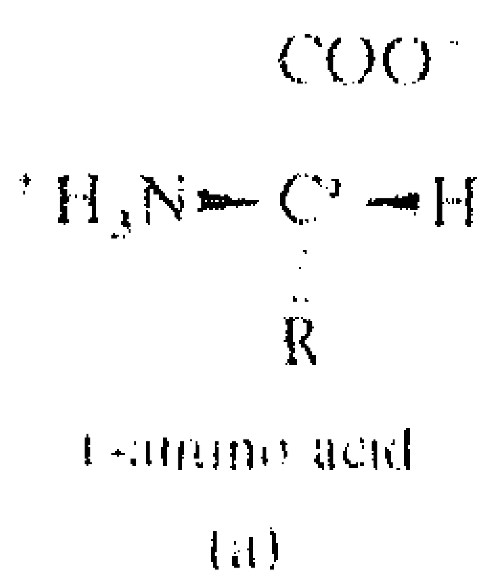


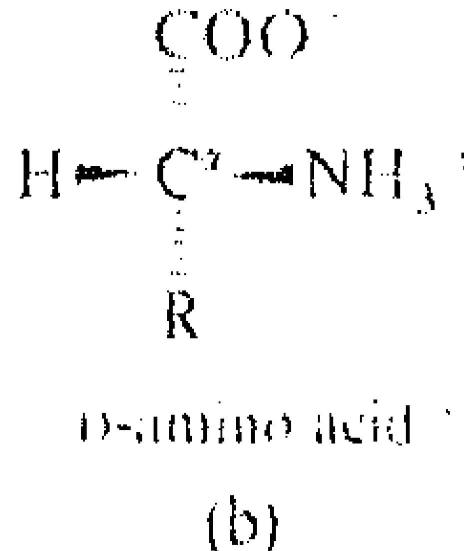








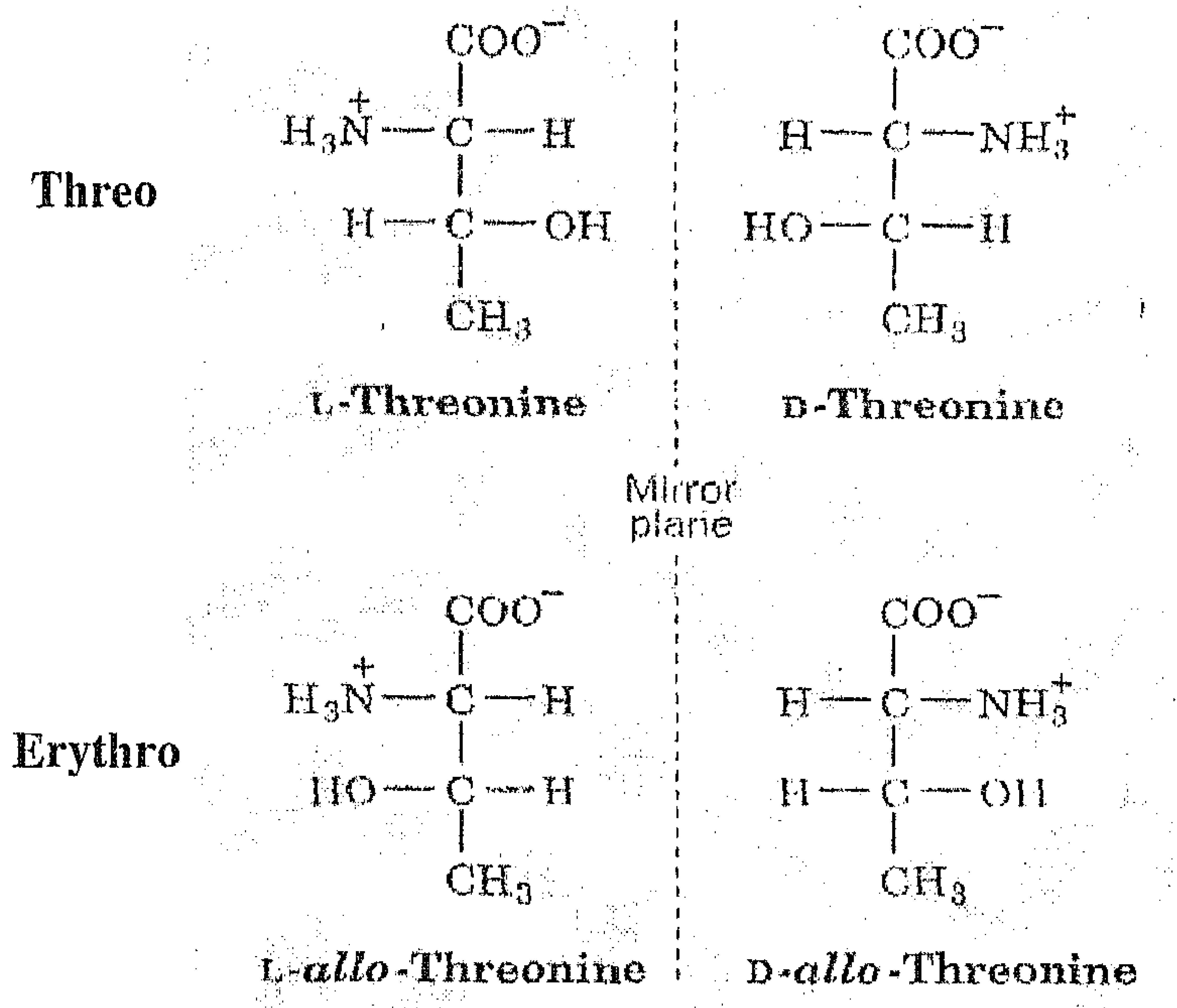




(a) (b)

رسم (٥,٣)التناظر في الأحماض الأمينية

١- البناء ثلاثي الأبعاد للأحماض الأمينية- ألفا والحامض الأميني الالنين Alanine بنموذج العصي والكرة موضحا الزوايا للروابط والتوزيع الفراغي للذرات .ومبين عدم التماثل Chirality or Asymmetry لذرة الكربون – ألفا ذات البناء الهرمي Tetrahydral. ٢- في النموذج المختصر Compact Representation، يبين الخط المتقطع على شكل سهم بروز المجموعة بعيدا عن القارئ ويبين الخط الغامق بروز المجموعة نحو القارئ . ٣- نموذج فشر يبين عدم التماثل Chirality or Asymmetry لذرة الكربون ألفا في الأحماض الأمينية(الألانين Alanine وليس في الجليسين) . ٤--المتناظرات الفراغية من نوع D و L غير المتطابقة Not Super Imposable تدعى Enantiomers لجزيء الجلسرالدهيد وحامض أميني . وعلاقتهما معا علاقة الجسم و صورته بالمرآة .والمتناظر نوع L هو المستخدم في بناء البروتينات . (Mathews and Bohinski).



رسم (٥,٤) التناظر في الحامض الأميني ثريونين

المتناظرات الفراغية الأربعة بنوذج فشر . مبين الزوجين من متناظرات المرآة Enantiomers والزوجين من الدياستيريومرات Diastereomers. وهما زوج من النـــوع L (L- Threothreonine or L-Allothreonine) وزوج من النـــوع D- Erythrothreonine or D-Allothreonine . (Voet and Voet).

الأحماض الأمينية القطبية :

يتواجد في البناء الكيميائي لمجموعة الأحماض الأمينية القطبية مجموعات جانبية(R) ذات ذرة أو اكثر من ذرات الأكسجين أو النيتروجين (أو الثيول SH- وليس السلفايد -S-) المحبة للإلكترونات Electronegative. ويتـــم ارتباط مثل هذه الذرات بذرات الكربون أو الهيدروجين بروابـــط إلكترونيـــة قطبيـــه (Polar Covalent Bonds) مكونة للمجموعات النشطة.وهذه الروابط غير متماثلة كهربائياً كتلك الموجودة بين ذرة الأكسجين وذرتي الهيدروجين في جزيء الماء

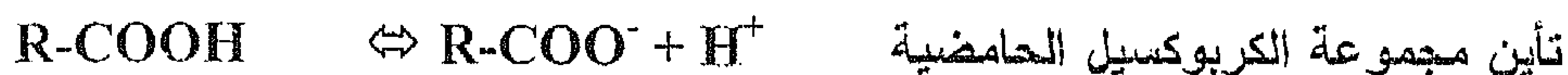
القطبي H_2O وبين ذرة النيتروجين وذرات الهيدروجين الثلاث في جزيء الأمونيا القطبـــي NH_3. ولهـــذا تكتسب هـــذه الذرات جزئيا شحنات موجبة وسالبة Partial Polarity. وهذا يمكنها من عمل روابط هيدروجينية مع الماء. ولهـــذا فهـــي شديـــدة الذوبـــان فـــي المـــاء. وتوصـــف بأنهـــا محبـــة للمـــاء Hydrophilic. وتتواجـــد فـــي المحلـــول المائـــي مميـــأة (Hydrated) أي محاطة بغلاف مـــن جزيئـــات المـــاء المرتبطـــة معهـــا بالتجـــاذب الكهربائـــي الثـــابت Electrostatic Interaction or Attraction.

الأحماض الأمينية القطبية المشحونة :

يعزى وجود الأحماض الأمينية المشحونة (Charged) لوجود مجموعات كيميائية نشطة في سلسلتها الجانبية قابلة للتأين في المحلول المائي ، فبعض هذه المجموعات النشطة شديدة المحبة للإلكترونات لدرجة أنها تعمل على سحب الإلكترونات من ذرات الهيدروجين المرتبطة معها إلكترونيا لتتحرر إلى المحلول المائي كبروتونات حرة . وبهذا يكتسب الجزء المتبقي من المجموعة شحنة موجبة واحدة أقل . فتأين المجموعات الحامضية المتعادلة يكسبها شحنة سالبة . وتأين المجموعات القاعدية الموجبة يفقدها الشحنة الموجبة لتصبح متعادلة. ولقد اكتسبت المجموعات القاعدية في المحلول المائي الشحنة الموجبة بأخذها لبروتون من جزيء الماء . وبهذا تزيد من أيون الهيدروكسيل ويصبح المحلول قاعدي. ولهذا سميت بالقاعدية .

ويترتب على هذا أن تحمل هذه الأحماض الأمينية شحنة كهربائية موجبة أو سالبة إضافية غير تلك الموجودة على مجموعة الكربوكسيل- ألفا ومجموعة

الأمين– ألفا . وقد تتواجد في عدد من حالات التأين المختلفة في نوع (موجبة أو سالبة) ومقدار الشحنة لكل جزيء .


$R\text{-}COOH \Leftrightarrow R\text{-}COO^- + H^+$ تأين مجموعة الكربوكسيل الحامضية


$R\text{-}COO^- + H_2O \Leftrightarrow R\text{-}COOH + OH^-$ تأين مجموعة الكربوكسيل كقاعدة


$R\text{-}NH_3^+ \Leftrightarrow R\text{-}NH_2 + H^+$ تأين مجموعة الأمين كحامض


$R\text{-}NH_2 + H_2O \Leftrightarrow R\text{-}NH_3^+ + OH^-$ تأين مجموعة الأمين كقاعدة

وحالة التأين لنفس المجموعة التي تحمل البروتون تسمى الحامض المرتبط Conjugate Acid .وحالة التأين التي فقدت البروتون تسمى القاعدة المرتبطة Conjugate Base. وتتواجد حالات التأين معا في المحلول في حالة من الاتزان. ويعرفان معا بزوج الحامض – القاعدة المرتبط Conjugate Acid - Base Pairs .

وتشارك بواقي الأحماض الأمينية متباينة الشحنة في عديد الببتيد (البروتينات) في عمل الروابط الأيونية بالإضافة إلى عمل الروابط الهيدروجينية.

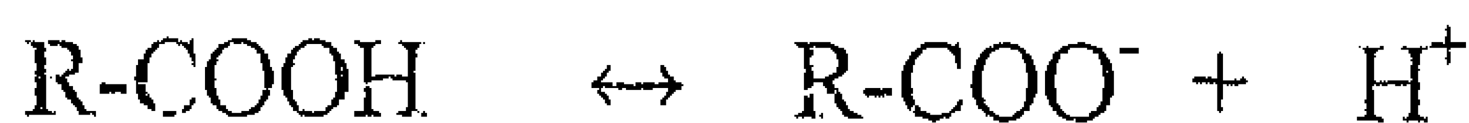
ويكثر تواجد المجموعات المتأينة على أسطح البروتينات الكروية القطبية وفي مراكز البروتينات الغشائية غير القطبية . كما تتواجد في المواقع النشطة في كثير من البروتينات. وهي تلعب دورا هاما ومباشرا في نشاط البروتين مثل الإنزيمات المحفزة على حدوث التفاعلات بآلية – التحفز الحامضي – القاعدي . ويتطلب حدوث مثل هذا التفاعل النقل العكسي لأيون البروتون و/ أو أيون الهيدروكسيل .

الأحماض الأمينية الحامضية :

تمتلك الأحماض الأمينية الحامضية مجموعة كربوكسيل إضافية . وهي غير متأينة ذات شحنة تساوي صفراً COOH- . وتتأين هذه المجموعة في المحلول لتعطي بروتونا ومجموعة كربوكسيل سالبة الشحنة COO^-- (قيمة الشحنة تساوي سالـــب واحد). ومـــن أمثلـــة الأحماض الأمينية الحامضية حـــامض الجلوتاميك Glutamic Acid(Glu) والأسبـــارتيك Aspartic Acid(Asp) . ويمتلك الحامض أسبارتيك مجموعة كربوكسيل – بيتا لارتباطها إلى ذرة الكربون بيتا أي ذرة رقم 3. ويمتلك الحامض جلوتاميك مجموعة كربوكسيل جاما لارتباطها إلى ذرة الكربون جاما أي رقم4. وتسمى هذه الأحماض جلوتاميت Glutamate وأسبارتيت Aspartate عندما تكون سالبة الشحنة (متأينة) ورقـــم ثابـــت التـــأين (رقم التأين pKa_2) لمجموعة الكربوكسيل الإضافية هذه يساوي تقريباً 4.0. والأحمـــاض الأمينـــية الحامضيـــة ذات رقـــم لنقطـــة التعـــادل الأيوني يساوي تقريبـــا 3.5 (Isoionic or Isoelectric Point=PI) .

وتكتسب الأحماض الأمينية الحامضية صافي شحنة بقيمة سالب الوحدة عند درجة حموضة متعادلة كتلك الموجودة في الخلية أو في المحاليل ذات رقم حموضة pH أعلى من رقم التعادل الأيوني PI لها . وتكثر الأحماض الأمينية الحامضية في البروتينات الحامضية ذات رقم التعادل الأيوني PI الأقل من سبعة.

وتأثير تأيـــن الأحماض الأمينية الحامضية على رقم حموضة المحلـــول المتواجدة فيه يمكن توضيحه بالآتي :



$$R\text{-}COOH \leftrightarrow R\text{-}COO^- + H^+$$

حيث يصبح تركيز البروتون أكبر من ذلك الناتج من تأين الماء . وللإبقاء على العلاقة التالية ثابتة:

$$[H^+]\ [OH^-] = 10^{-14}$$

يقل تركيز أيونات الهيدروكسيل في المحلول ويزيد تركيز أيونات البروتون ليصبح رقم الحموضة للمحلول اقل من سبعة. والسبب أن تركيز البروتون في الماء النقي (أو المحلول المتعادل) يساوي تركيز الهيدروكسيل ويساوي (10^{-7}) مولار. وأن حاصل ضرب تركيزهما يساوى رقم ثابت(10^{-14}). مع العلم أن مجموع رقم الحموضة pH ورقم القاعدة pOH لأي محلول يساوي مجموع رقمي ثابت الاتزان للحامض وقاعدته المرافقة ويساوي 14 .

$$[H^+]\ [OH^-] = 10^{-14}$$

$$pH = pOH = 7.0$$

$$pH + pOH = 14$$

$$pK_a + pK_b = 14$$

ويسمى المحلول قاعديا عندما يصبح رقم الحموضة pH اكبر من 7.0.
ويسمى المحلول حامضيا عندما يصبح رقم الحموضة pH اقل من 7.0 .

الأحماض الأمينية القاعدية :

تمتلك الأحماض الأمينية القاعدية مجموعة كيميائية نشطة تحوي ذرة نيتروجين أو أكثر في مجموعتها الجانبية. وهي مجموعات موجبة الشحنة تحت ظروف فسيولوجية . وتأخذ أشكالا كيميائية متعددة.

ومن هذه المجموعات القاعدية :

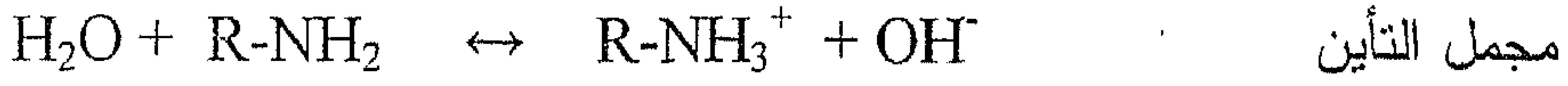
1- مجموعة الأمين الموجودة في الحامض الأميني ليسين Lysine (lys) والتي تعرف بمجموعة الأمين إبسلون لارتباطها إلى ذرة الكربون رقم إبسلون Epsilon (ε) (رقم 6). وتكتسب هذه المجموعة في المحلول المائي بروتون (شحنة موجبة إضافية). وتزيد من تركيز أيونات الهيدروكسيل ويصبح المحلول قاعديا . ورقم ثابت التأين pKa_3 لهذه المجموعة يساوي تقريبا 10.5 . وبنفس المنطق السابق فان ارتفاع تركيز أيونات الهيدروكسيل ونقص تركيز أيونات البروتون نتيجة تأين المجموعات القاعدية يعزى إلى حالات الاتزان التالية:



تأين الماء $H_2O \leftrightarrow H^+ + OH^-$



تأين المجموعة القاعدية $R\text{-}NH_2 + H^+ \leftrightarrow R\text{-}NH_3^+$



مجمل التأين $H_2O + R\text{-}NH_2 \leftrightarrow R\text{-}NH_3^+ + OH^-$

2- مجموعة الإميدازول الحلقية Imidazole=I المتواجدة في الحامض الأميني هستيدين Histidine (His) والمرتبطة إلى ذرة الكربون -بيتا (رقم 3) في الجزيء . وتحوي حلقة الاميدازول ثلاث ذرات كربون وذرتي نيتروجين تفصلهما أحد ذرات الكربون ورابطتين زوجيتين. وهي ذات رقم ثابت تأين يساوي تقريباً 7.0. وتتواجد في المحلول المائي ذي رقـم درجــة الحموضة pH يساوي 7.0 على حالتين من التأين: أحدهما يحمل شحنة موجبة واحدة (IH^+) وأخرى لا تحمل شحنة (I^0) . وهذا يعني أن هناك شحنة واحدة لكل جزيئين من الحامض الأميني. معنى هذا أن هناك صافي نصف شحنة موجبة لكل جزيء عند درجة حموضة تساوي 7.0



$$IH^+ \leftrightarrow I^0 + H^+$$

وللمزيد من التوضيح نطبق معادلة هندرسون – هزلباخ :

عند رقم الحموضة pH يساوي رقم ثابت الاتزان pKa_2 لهذه المجموعة $pH = pKa_2$ فـــــــإن $[I^0] = [IH^+]$ كما تبين المعادلة التالية :

$$pH = pKa_2 + Log \frac{[I^0]}{[IH^+]}$$

$0.0 = Log[I^0]/[IH^+]$

$1.0 = [I^0]/[IH^+]$

$[I^0] = [IH^+]$

حيث (I^0) تمثل مجموعة الاميدازول المتعادلة و(IH^+) تمثل مجموعة الاميدازول الموجبة.

وهذا يعني أن حالتي التأين متواجدتان بنفس التركيز . وهذا يعنى أن هناك صافي نصف شحنة موجبة لكل جزيء.

3– مجموعة الجوانيدين $-NH-(C=NH)-NH_2$ المتواجدة في الحامض الأميني آرجنين Arginine(Arg). وهي مرتبطة بذرة الكربون دلتا أي رقم 5 في الجزيء .وهي مكونة من ذرة كربون وثلاث ذرات نيتروجين. وأحدى ذرات النيتروجين مرتبطة مع ذرة الكربون برابطة زوجية . وهذه المجموعة ذات رقم ثابت تأين (pKa_3) يساوي تقريبا 12.0. وتكون هذه المجموعة موجبة الشحنة في المحلول المائي المتعادل .

الأحماض الأمينية القطبية المتعادلة :

تمتلك الأحماض الأمينية القطبية غير المشحونة مجموعات جانبية نشطة كيميائيا ولكن غير قابلة للتأين تحت الظروف الفسيولوجية . وهي قادرة على عمل الروابط الهيدروجينية فيما بينها وأيضا مع الماء ومع مجموعات الأحماض الأمينية القابلة للتأين . ويعزى وجود المجموعات القطبية لوجود ذرات محبة للإلكترونات مرتبطة مع ذرات الكربون والهيدروجين مثل الأكسجين والكبريت والنيتروجين .

وتأخذ المجموعات الجانبية R القطبية أشكالا كيميائية مختلفة نذكرها كالآتي :

أ- مجموعة الهيدروكسيل كما في السيرين Serine(Ser) والثريونين Threonine(Thr) . ويمتلك السيرين مجموعة كحول أولي بينما يمتلك الثريونين مجموعة كحول ثانوي:

$R = -CH_2OH$ (Primary Alcohol) كحول أولي

$R = -CHOH-CH_3$ (Secondary Alcohol) كحول ثانوي

ب- مجموعة الثيول الموجودة في الحامض الأميني سيستيين Cysteine(Cys) .



$R = -CH_2-SH$

وهي قابلة للتأكسد لتكون الرابطة ثنائية السلفايد Disulfide(الجسر ثنائي الكبريت S-S Bridge) الموجودة في الحامض الأميني غير القياسي سيستاين Cystine .



$R-CH_2-S-S-CH_2-R$

وهو مهم في تشكل العديد من البروتينات والإبقاء على شكلها الطبيعي النشط وخاصة تلك العاملة خارج الخلية (Secretory Proteins). والسيستاين

ليس لــه شيفرة وراثيـــة ولكــن وجوده في بعض البروتينات هو نتيجة أكسدة الحامض الأميني سيستيين .

ج- مجموعة الأميد (CONH2-) كما في الجلوتامين Glutamine(Gln) والأسبارجين Aspargine(Asn) .وترتبط هذه المجموعة مع ذرة الكربون رقم 4 (جاما) في الحامض الأميني الجلوتامين ومع ذرة الكربون رقم 3.0 (بيتا) في الحامض الأميني أسبارجين. ونذكر أن هذه المجموعة متعادلة (كما هي الرابطة الببتيدية) .فهي ليست ذات خواص حامضية- قاعدية .

الأحماض الأمينية غير القطبية :

الأحماض الأمينية غير القطبية (الكارهة للماء Hydrophobic) ذات مجموعات جانبية لا تذوب في الماء لغياب الذرات المحبة للإلكترونات مثل الأكسجين والنيتروجين. وتتكون مجموعاتها الجانبية غالبا من ذرات الهيدروجين والكربون فقط والمرتبطة معاً بروابط إلكترونية متماثلة كهربائياً (غير قطبية Apolar) كتلك السائدة في المذيبات العضوية كالبنزين والايثر والكلوروفورم. ومن الأحماض الأمينية غير القطبية الأليفاتية والعطرية

الأحماض الأمينية غير القطبية الأليفاتية :

وهي ذات سلاسل جانبية مكونة من مجموعة هيدروكربون أليفاتية متنوعة البناء الكيميائي بتنوع الأحماض الأمينية . وسأذكر الأحماض الأمينية مع وصف لسلاسلها الجانبية متدرجاً من الأصغر إلى الأكبر في البناء على النحو التالي :

1- ذرة الهيـدروجين الموجـــودة فـــي الحامــض الأمينـــي جليسيــن (R = - H) Glycine(Gly). ويوضع الجليسين مع هذه المجموعة تجاوزا .

ويعتبر الجليسين أصغر الأحماض الأمينية. وهذا يمكنه من التواجد في مواقع

مختلفة في البروتينات الكروية . فهو يسمح بالتقارب بين أجزاء مختلفة من عديد الببتيد وبين وحدات البناء البروتينية أثناء التشكل وتكوين البناء الرابع. كما ويسمح بسهولة الدوران حول روابط الببتيد وانحناء سلسلة عديد الببتيد مكونا مفصلا Hinge لغياب الموانع الفيزيائية كما في استدارة بيتا . وكما يكثر الجليسين في البروتينات الليفية حيث يسمح بحدوث التداخلات القوية بين وحدات بنائه البروتينية العديدة.

2- مجموعة الميثيل الموجودة في الحامض الأميني ألانين Alanine(Ala) :


.$(R = - CH_3)$

3- مجموعة الآيزوبروبيل الموجودة في الحامض الأميني فالين Valine(Val):


$R = -CH\ (CH3)_2$

4- مجموعة الآيزو بيوتانيل الموجودة في الحامض الأميني لوسين Leucine(Leu):

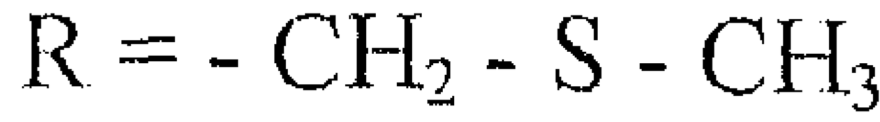

$R = -CH-CH_2-\ (CH3)_2$

5-مجموعــة 3- ميثـــيل بـــروبان الموجودة في الحامض الأميني آيزولوسين Isoleucine(Ile):


$R = -\ CH\ (-\ CH_3)\ -\ CH_2\ -\ CH_3$ –

6- مجموعة حلقية (Hetero Cyclic Group) الموجودة في الحامض الأميني برولين (Proline (Pro. وحقيقة هذا انه ليس حامضا أمينيا كيميائياً حيث لا وجود لمجموعة الأمين. وإنما يمتلك مجموعة أمين ثانوي (مجموعة إمينو Imino). ويمنع البرولين في عديد الببتيد تكوين البناء الثاني الحلزوني للسلسلة .فهو يعمل كوعا يعيق تشكل العمود الفقري المنتظم .

7- مجموعة السلفايد الموجودة في الحمض الأميني ميثونين Methionine :(Met)



$R = - CH_2 - S - CH_3$

ب- **الأحماض الأمينية غير القطبية العطرية** : وهذه الأحماض الأمينية هي :

1- الفينيل ألانين (Phenylalanine (Phe ويملك مجموعة بنزين .

2- التربتوفان (Tryptophane (Trp ويملك مجموعة إندول Indole .

3- التيروزين (Tyrosine (Tyr ويملك مجموعة هيدروكسيل البنزين .

وجميعها مرتبطة إلى ذرة الكربون بيتا أي رقم (3). والتيروزين أكثرها قطبية لاحتوائه على مجموعة الهيدروكسيل.ولهذا فهو قادر على عمل روابط هيدروجينية مع مجموعات قطبية أخرى . والأحماض الأمينية العطرية ذات مقدرة على امتصاص الأشعة فوق البنفسجية ذات الطول الموجي 280 نانومتر. ولهذا تستخدم بكثرة في مراقبة البروتينات أثناء عمليات العزل .

الأحماض الأمينية غير القياسية

بالإضافة للأحماض الأمينية القياسية المتواجدة في جميع البروتينات , هناك أحماض أمينية أخرى تم اكتشافها كمكونات لبعض البروتينات. وجميعها مشتقة من أحد الأحماض الأمينية القياسية بتفاعلات محفزة إنزيميا تحدث بعد استكمال أو خلال تجميع الأحماض الأمينية على الرايبوزومات بما يعرف بتغيرات ما بعد الترجمة Post Ttranslational Modification . والشيفرة الوراثية فقط تخصص مواقع واستخدام العشرين حامضا أمينيا القياسية في عملية الترجمة . وفقط الأحماض الأمينية القياسية تنقل إلى الرايبوزومات بناقلات الأحماض الأمينية

tRNA's المتخصصة باستثناء فورميل المثيونين . وتلعب الأحماض الأمينية غير القياسية أدوارا بيولوجية هامة .

وغالبا يتم كيميائيا تحوير لأحد (أو أكثر) المجموعات الجانبية في موقع محدد من عديد الببتيد . وقد يحدث تغيير عند الأطراف لعديد الببتيد(أي لمجموعة الأمين–ألفا أو لمجموعة الكربوكسيل – ألفا) . ويتم التحوير لأسباب عديدة مثل شبك سلاسل ببتيدية مختلفة معاً أو شبك أجزاء من نفس سلسلة عديد الببتيد معاً . وقد يتم التحوير لإحداث تغيير عكسي أو غير عكسي في نشاط الإنزيم بالربط الإلكتروني لمادة غير بروتينية لتعمل كشبكة مكملة لعمل الإنزيم أو البروتين Prosthetic Group كما في البروتينات المرتبطة Conjugated Proteins . وهذه التغيرات ذات دور أساسي في نشاط البروتين.

الأحماض الأمينية غير القياسية المتواجدة في البروتينات :

ومن أمثلتها :

أ– ذات مجموعة الهيدروكسيل ومنها :

هيدروكسيل البرولين 4-Hydroxy Proline (4Hpro) . والمتواجد في جدار الخلايا النباتية والكولاجين المكون للألياف البيضاء في الأنسجة الضامة. وهيدروكسيل الليسين 5-Hydroxy Lysine(5Hlys) المتواجد في بروتين الكولاجين

ب– ذات مجموعة الأكيل كمجموعة الميثيل ومنها :

ميثيل الليسين Methyl Lysine (Mlys) وميثيل الهستيدين Methyl histidine(Mhis) . وهي متواجدة في البروتينات المتحدة مع الأحماض النووية في الكروموسومات مثل الهستونات أو المكونة للرايبوزومات.

ويتواجد أحادي وثنائي وثلاثي ميثيل الليسين في بروتين الآكتين Actin المكون للألياف الدقيقة . وتتواجد مثل هذه المشتقات في بروتين الميوسين Myosine المكون للألياف الغليظة في العضلات والتيوبيولين المكون للأسواط والأهداب .

ج- ذات مجموعة السلفايد الثنائية وهي اكثر التغيرات الشائعة في البروتينات والناتجة من أكسدة مجموعة الثيول المتواجدة في الحامض الأميني سيستيين Cysteine

د- ذات مجموعة الفوسفات : والتي تحدث لمجموعة الهيدروكسيل في الأحماض الأمينية سيرين وثريونين وتيروزين . وجميعها ذات أدوار تنظيمية هامة للعديد من الأنشطة الخلوية مثل معابر الأيض ومكونات أساسية في معابر نقل الإشارات .

هـ- ذات مجموعة الكربوكسيل كما في كربوكسيل حامض الجلوتاميك المتواجد في البروثرومبين والمشارك في عملية تجلط الدم. وكذلك في جميع البروتينات الرابطة للكالسيوم مثل الكالموديولين Calmodulin.

والديسموزين Desmosine (ونظيره Isodesmosine)المشتق من أربعة جزيئات من بواقي الحامض الأميني ليسين متواجد في البروتين الليفي الالاستين Elastin .

ومن المجموعات الكيميائية المضافة نذكر أيضا اليود والأسيل والاسيتالدهيد والفورمالدهيد لبواقي بعض الأحماض الأمينية في عديد الببتيد . فيصنع الثيروكسين T4 والثريونين T3 (هرمونات الغدة الدرقية) من بواقي التيروزين في بروتين Thyroglobulin بعد إضافة اليود.

ويمتلك السيلينوسيستيين Selenocysteine ذرة سيلينيوم بدل ذرة الأكسجين في السيستيين المتواجد في الإنزيم Glutathion Peroxidase .

وتكون الأحماض الأمينية من نوع "D" كثيراً من السلال الببتيدية المصنعة بطريقة غير طريقة الترجمة في الخلايا الأولية كالمتواجدة في جدار الخلية وفي المضادات الحيوية المنتجة من قبل العديد من الخلايا البكتيرية مثل ناقلات الأيونات Ionophores (الفالينوميسين Valinomycine وجراميسيدين أ Gramacidine-A) ومثبط مضاعفة أل DNA الأكتينوميسين د Actinomycin D ومثبط معقد III في السلسلة التنفسية الأنتيميسين أ Antimycine A.

وهذا الخروج عن المألوف ذو دور هام في حماية البكتيريا من عمل الأنزيمات المحللة للروابط البيتيدية المكونة من الأحماض الأمينية من النوع "L" .

مشتقات الأحماض الأمينية الحرة :

تحتوي الأنسجة أحماضا أمينية غير قياسية حرة لصناعة البروتينات أو لأغراض إنتاج مركبات ذات أدوار بيولوجية هامة كتكوين مواد غير بروتينية مثل الأمينات والهرمونات غير البروتينية وباعثات السيال العصبي ومنظمات لآلة الأيض أو للسيالات العصبية أوكرسل كيميائية بين الخلايا .

فتتكـــــون بعض مشتقات الأحماض الأمينية قبل دخولها في بناء البروتـــين وذلك لأغراض الترجمة (صناعة البروتين) مثل تكوين فورميل الميثيونين N-Formyl-Methionine. فهو البادئ لعملية الترجمة في معظم الخلايا. فهو الحامض الأميني الأول في جميع سلاسل عديدة الببتيد حديثة التكوين.

وينتـــج من إزالة مجموعة الكربوكسيل- جاما لحامض الجلوتاميــك الحامض جامـــا أمينـــــو بيوتريك GABA المنظم للسيالات العصبية. وينتج مـــن إضافة مجموعتي الهيدروكسيل الى الفينيـــل الانيـــــن مـــــادة الدوبا Dopa (Dihdroxy Phenylalanine) الوسيط في صناعة مواد أخرى عديدة .

فينتج من إزالة مجموعة الكربوكسيل لمادة الدوبا مادة الدوبأمين Dopamine (Dihdroxy Phenylamine) وينتج من إزالة مجموعة الكربوكسيل لمادة 5- هيدروكسيل التربتوفان مادة السيروتونين (Serotonin (5-Hydroxytrptamine . وتعمل جميع هذه المواد بين الخلايا العصبية كمحفزات أو مثبطات على انتقال السيال العصبي Neurotransmitter .

ويتم تصنيع الأدرينالين Epinephrine والنورأدرينالين Nore Epinephrine وصبغة الميلانين من الفينيل الانين والتيروزين .ويصنع الهرمون النباتي اندول حامض الخليك Indole Acetic Acid من التربتوفان. ويصنع الهستامين بإزالة مجموعة الكربوكسيل لحامض الهستيدين. والهستامين وسيط فعال في تفاعلات الحساسية allergic والالتهابات Inflammatory.

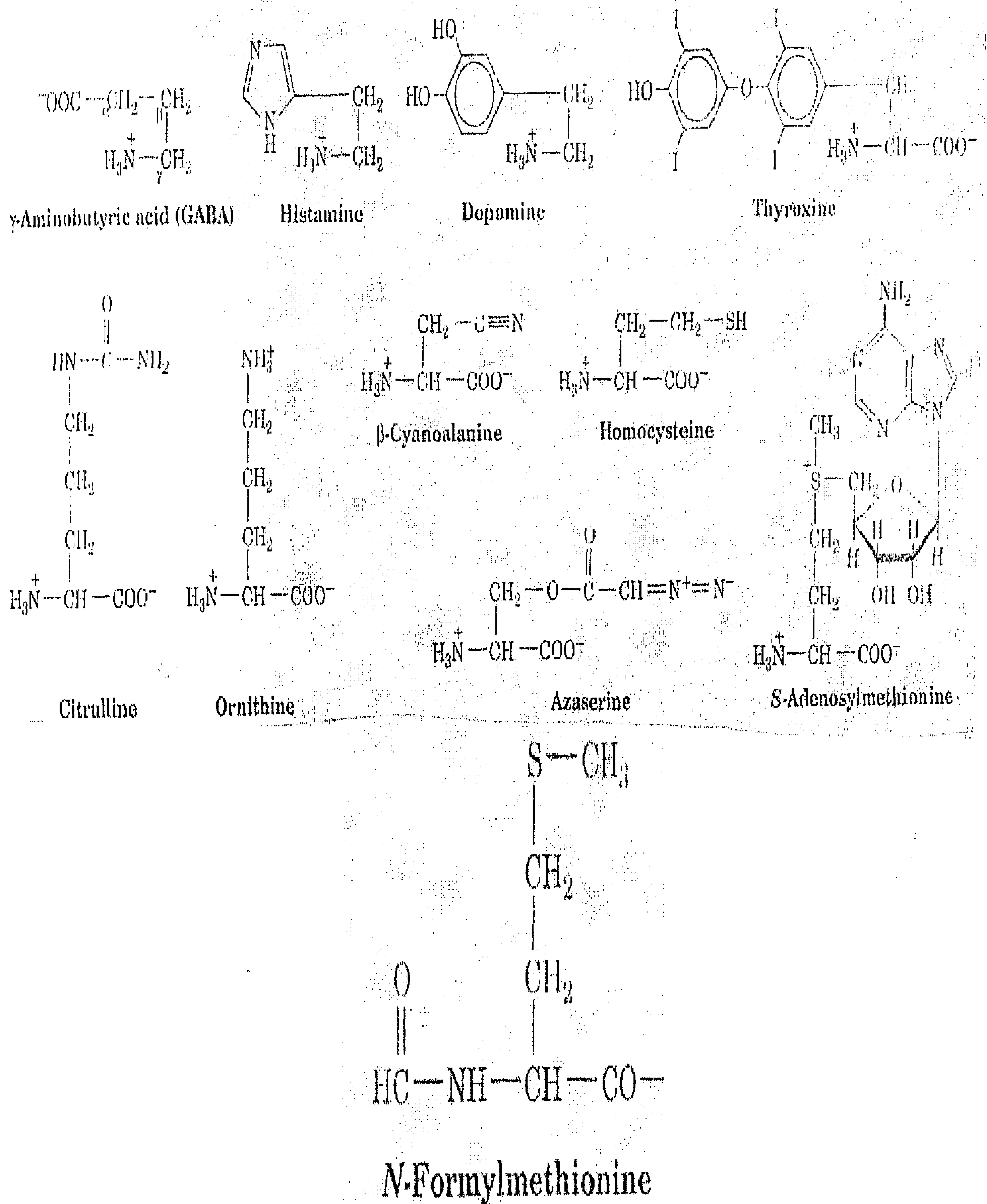
والأحماض الأمينية سترولين Citrulline وأورنيثن Ornithine وسائط أيضية في تصنيع اليوريا . والهوموسيستين وادينوزيل الميثيونين SAM وسائط في أيض ذرة الكربون. ويتواجد البيتا الانين في بناء مرافق الانزيم أ CoA-SH.

Desmosine

$HSe-CH_2-CH-COO^-$
$^+NH_3$
Selenocysteine

(a)

رسم (٥,٥) أمثلة لبعض الأحماض الأمينية المحورة Modified في البروتينات .وجميعها ناتجة من تغيير في بناء أحد الأحماض الأمينية القياسية العشرين في سلسلة عديد الببتيد بعد التصنيع . الديسموزين Desmosine مكون من أربعة جزيئات ليسين . سيلينوسيستيين Selenocysteine مكون من السيرين(Bohinski و Voet و Lehninger و Mathews)

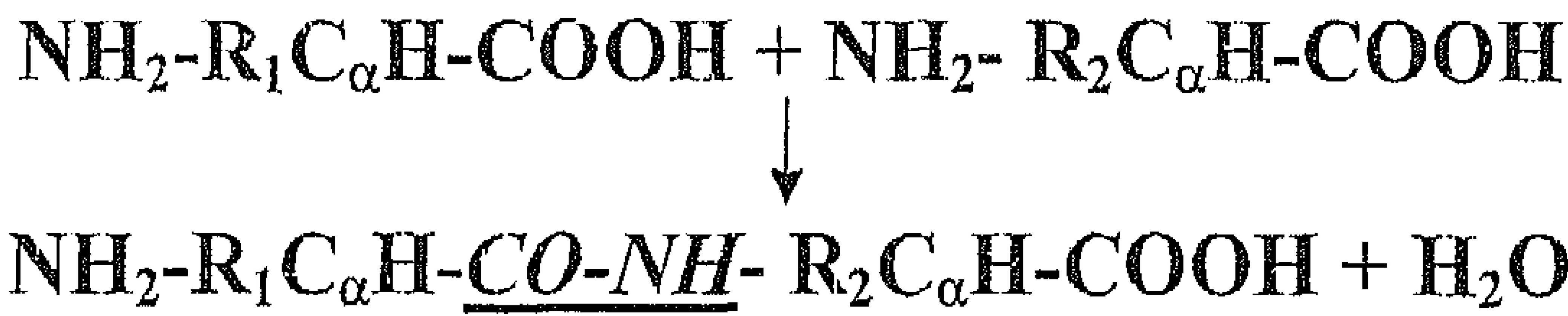


رســـم (٥,٦) أمثلة لبعض الأحماض الأمينية المشتقـــة Derived من الأحماض الأمينية القياسية وغيـــر متواجـــدة في البروتينات

الأورنيثين Ornithine والسترولليـــن Citrulline وسائط في تصنيع الآرجينين وفي دورة اليوريا (Bohinski و Voet و Lehninger و Mathews).

الرابطـــــة الببتيديـــــة:

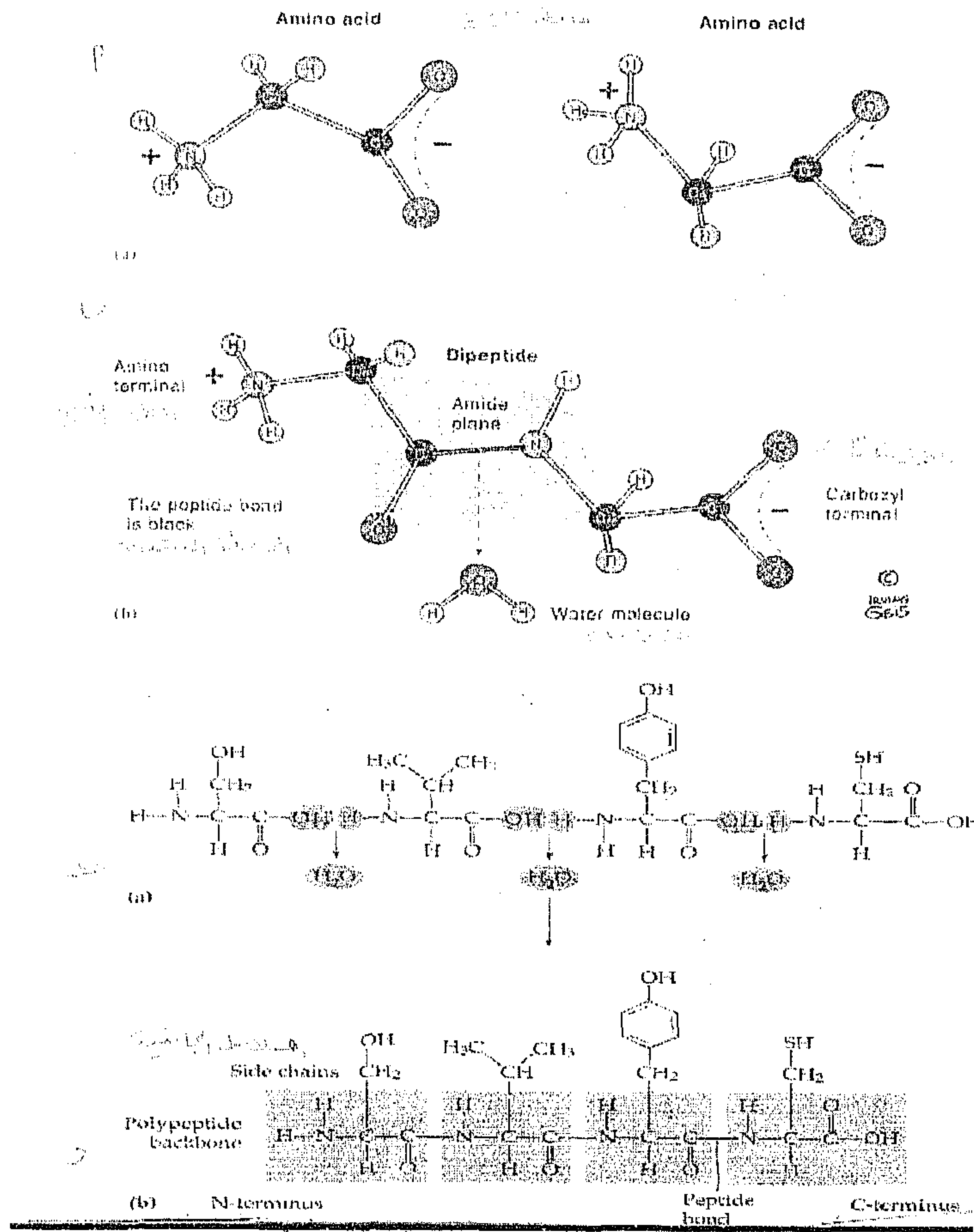
تتكون الرابطة الببتيدية من تفاعل مجموع الكربوكسيل- ألفا لأحد الأحماض الأمينية مع مجموعة الأمين- ألفا لحامض أميني آخر. وهكذا تتحد الأحماض الأمينية معا بروابط ببتيدية إلكترونية عالية الثبات . ويتم هذا التصنيع بإزالة جزيء ماء Dehydration Synthsis ويعرف بالتكثيف Condensation Synthsis . ويتكون جزيء الماء من إزالة ذرة هيدروجين ومجموعة هيدروكسيل.



$$NH_2\text{-}R_1C_\alpha H\text{-}COOH + NH_2\text{-}R_2C_\alpha H\text{-}COOH$$
$$\downarrow$$
$$NH_2\text{-}R_1C_\alpha H\text{-}\underline{\mathit{CO\text{-}NH}}\text{-}R_2C_\alpha H\text{-}COOH + H_2O$$

وترتبط مئات وقد يصل العدد إلى آلاف من الأحماض الأمينية معا بروابط ببتيدية مكونة ما يعرف بعديد الببتيد. وهو عبارة عن سلسلة مستقيمة من بواقي الأحماض الأمينية Amino Acid Residues ذات الترتيب والنوع والعدد الفريد والمحدد وراثياً. وبيولوجياً يتم هذا النوع من تفاعلات التصنيع للرابطة الببتيدية على الرايبوزومات أثناء عملية الترجمة للحامض النووي الرسول mRNA الناقل للمعلومة الوراثية.

ويمكن تحليل الرابطة الببتيدية مائياً Hydrolysis بإضافة الماء وتحرير الأحماض الأمينية (عكس تفاعل التصنيع). وارتفاع طاقة التنشيط اللازمة لكسر الروابط الببتيدية تجعلها عالية الثبات Metastable . ويتم هذا النوع من التفاعلات وبسرعة كبيرة في الجهاز الهضمي أو في الخلية بوجود الإنزيمات المحللة للرابطة الببتيدية Peptidases.



رسم(٥,٧) تكوين ثنائي الببتيد Dipeptide من حامضين أمينيين

أ. البناء الكيميائي العام لحامضين أمينيين بنموج العصى والكرة .وكل منهما في حالة تأين متعادلة الشحنة Isoionic Form ب.تربط الرابطة الببتيدية (C-N) بواقي الأحماض الأمينية بوصل مجموعة الكربونيل C=O لأحد الأحماض الأمينية مع مجموعة الأمين الثاني NH (إمينو Imino) للحامض الآخر. ج- يتم تكوين الروابط الببتيدية (C-N) نتيجة تفاعل التكثيف Condensation Reaction(إزالة الماء Dehydration Reaction)حيث تم فقد جزيء ماء في هذا التفاعل وتم ربط مجموعة الكربوكسيل لأحد الأحماض الأمينية مع مجموعة الأمين لحامض أميني آخر يليه في الترتيب في سلسلة عديد الببتيد .وتوضع عرفا مجموعة الأمين -ألفا الحرة لثنائي الببتيد أقصى اليسار وتمثل الطرف النيتروجيني Amino Terminal. وتوضع مجموعة الكربوكسيل-ألفا الحرة أقصى اليمين وتمثل الطرف الكربوكسيلي Carboxyl Terminal.وتبين المنطقة المظللة الذرات الست المكونة للرابطة الببتيدية في نفس المستوى وهي ذرتي الكربون ألفا Cα للحامضين الأمينين المتجاورين وذرة النيتروجين وذرة الهيدروجين لأحد الأحماض الأمينية وذرة الأكسجين للحامض الآخر المجاور.ومبين د.ببتيد رباعي Tetrapeptide سيريل-الانيل-تيروزيل السيستيين Seryl-Alanyl-Tyrosyl-Cysteine (Voet و Zubay و Mathews).

خصائص الرابطة الببتيدية :

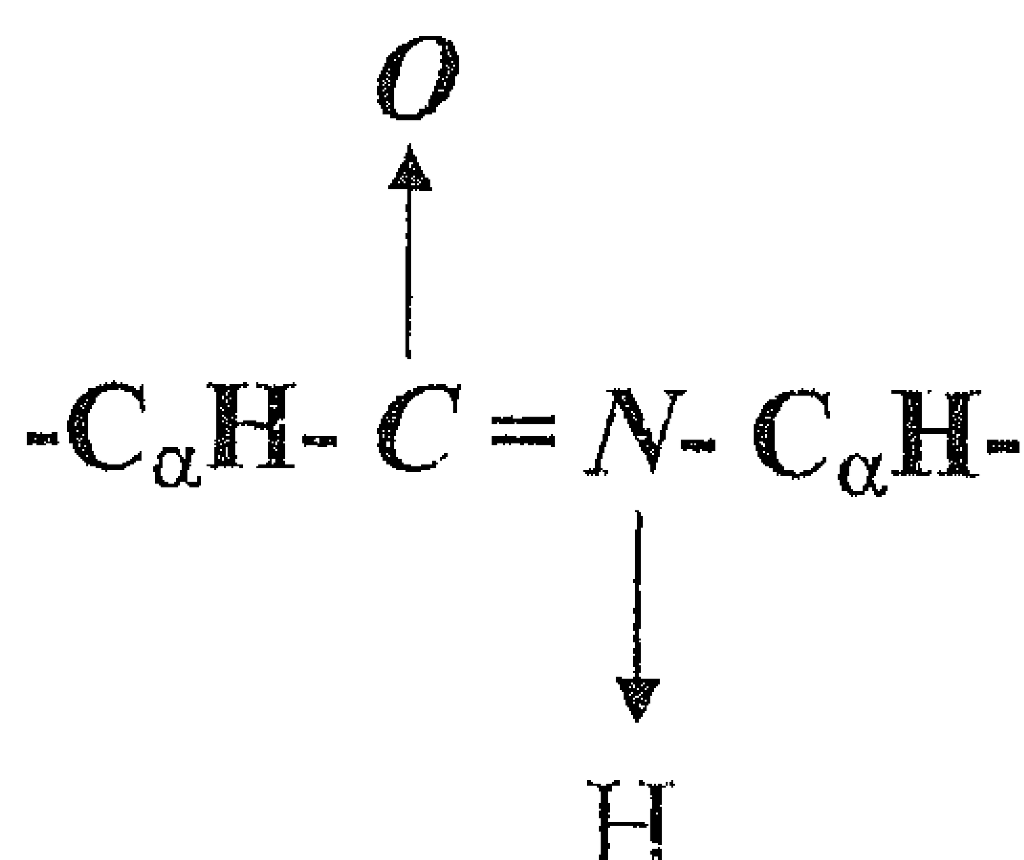
1. تتكـــون الرابطة الببتيدية كيميائيا من مجموعة كربونيل ومجموعة إمينو (أمين ثاني). والمسافة بين ذرتي كربون ألفا متتاليتين هو 3.6 أنجستروم . وتشمل الرابطة الببتيديـــــة أربع ذرات وهي C, N, H, O . وهـــــذه الذرات الأربع متواجدة دائماً في نفس المستوى لعدم إمكانية الــــدوران حـــــول الرابطـــة C-N الببتيدية. فالرابطة الببتيدية C-N ذات خصـــــائص مشابهـــــة لتلك الموجودة في الروابط الزوجية ولو جزئيـــــاً (40%) .



$R_1C_\alpha H\text{-}\underline{CO\text{-}NH}\text{-}C_\alpha R_2$

وتم الاستدلال على ذلك مـــن أن الرابطة الببتيدية C-N أقصر من الرابطة C_α-N بما يساوي تقريبا 0.13 أنجستروم ومن أن رابطة الكربونيل C=O أطول من مثيلتها في الألدهيدات والكيتونات بما يساوي تقريبا 0.02 أنجستروم. وكل هذا يعزى إلى إعادة التوزيع وتغيير مواقع الإلكترونات لتذبذبهـــــا Resonance . ويزيد التذبذب هذا أيضا من درجة ثبات الرابطة. فيتذبـــــــذب Resonance زوج الإلكترونات من على ذرة الأكسجين نحو ذرة النيتروجين المحبـــــة للإلكترونات خلال ذرة الكربون لمجموعة الكربونيل. وبالتالي يتواجد زوج الإلكترونات للرابطة الزوجية في مجموعة الكربونيل بين ذرتي الكربون والنيتروجيـــــن أيضا. وتتواجد ذرتا الأكسجين والهيدروجين على جانبي الرابطـــــة الببتيديـــة. وهـــذا يعنـــي أن تأخذ الرابطـــة الببتيدية البناء الإلكترونـــي ذا الموقـــع المختلـــف Trans Configuration. إذن إمكانية إعـــــادة التوزيـــع للإلكترونـــــات هـــــذه Electron Delocalization

أكسبـــت الــــرابطة الببتيديـــة C-N خصائص الرابطة الزوجية والتي لا تسمح بالدوران حول محورها.



بينمـــا يسمـــح بالـــدوران حول محاور الروابط الفردية المجـــاورة لهـــا (C_α-C , C_α-N).وقد يمنع حدوث مثل هذا الدوران حول محاور الـــروابط الفردية وجود الموانع الفيزيائية Steric Hindrance. وهكذا يتم تفضيل موقع دون آخر . والسلاسل الجانبية لبواقي الأحماض الأمينية كزوائد متجهة بعيداً عن محور السلسلة على طول العمود الفقري المستقيم باتجاهات متباينة وبالتناوب Trans .

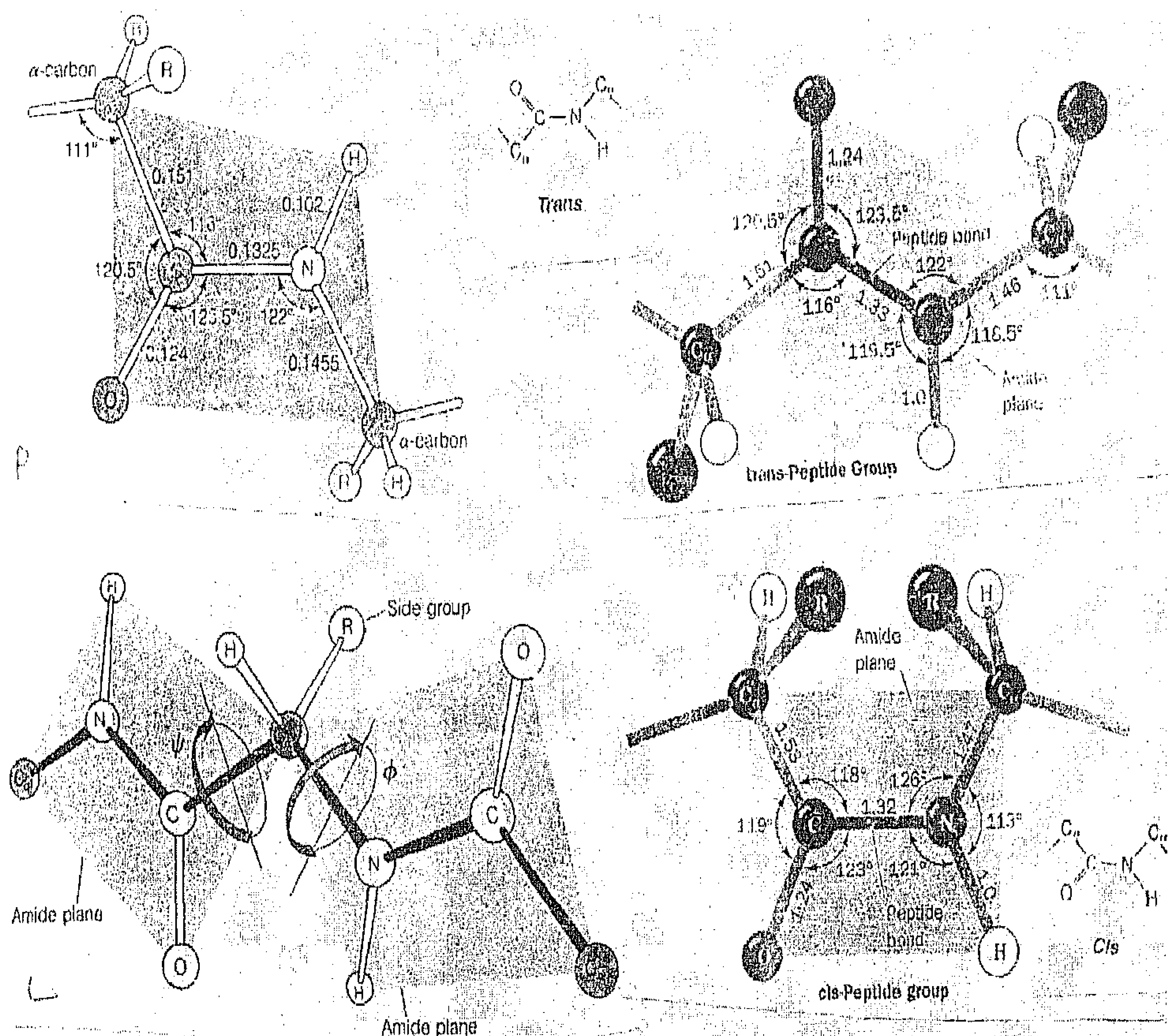
2-الرابطة الببتيدية قطبية البناء ومتعادلة كهربائيا وذراتها المرتبطة بروابط إلكترونية قطبية تحمل جزئيا شحنات موجبة وسالبة .



فتحمل كل من ذرات الهيدروجين والكربون جزئيا شحنات موجبة . وتحمل كل من ذرات الأكسجين والنيتروجين جزئيا شحنات سالبة . ولهذا فان الرابطة الببتيدية قادرة على عمل الروابط الهيدروجينية مثل C=O.....H-N بمشاركة الذرات متباينة الشحنات الكهربائية. وتؤدي هذه الخاصية المشتركة إلى تشكل العمود الفقري لسلسلة عديد الببتيد إلى البناء الثاني المشترك في جميع البروتينات .

3- تعرف الأحماض الأمينية في عديد الببتيد ببواقي Residues الأحماض الأمينية لفقدانه مجموعة الهيدروكسيل -OH.

4- يسمى باقي الحامض الأميني المرتبط بإضافة المقطع يل = YL إلى جذر اسمه مثل الانيل Alanyl للحامض ألانين وسيريل Seryl للحامض سيرين وميثيونيل Methionyl للحامض ميثيونين وهكذا باستثناء الحامض الأميني انطرفي المتواجد عند الطرف الكربوكسيلي الحر في عديد الببتيد . فمثلا جزيء الجلوتاثيون المختزل مكون من جاما-L جلوتاميل سيستينيل جليسين L-γ-Glutamyl – Cysteinyl- Glycine .



رسم (٥,٨) أ-الرابطة الببتيدية وتغيير مواقع الإلكترونات Electron Delocalization على طول الروابط O-C-N. والذي يعزى إليه خصائص رابطة الببتيد C-N وأهمها خصائص الرابطة الزوجية . ومبين طول (بوحدات النانومتر) وزوايا الروابط (بالدرجات) والبناء الهرمي لذرات الكربون -ألفا .ب- حرية الدوران حول الروابط Cα-N (الزاوية Φ) و Cα-C (الزاوية ψ) لسلسلة عديد الببتيد .ومبين مستويين لرابطتين ببتيديتين متجاورتين وطول الروابط (بوحدات الأنجستروم) وزوايا الروابط (بالدرجات) .

وتتصف جميع سلاسل عديد الببتيد بالخصائص المشتركة التالية :

1- جميعها جزيئات كبيرة وعديدة وحدات البناء وذات بناء مستقيم غير متشعب وفريدة الترتيب والعدد والنوع من بواقي الأحماض الأمينية . وكل منها ناتج تعبير (نسخ وترجمة) جين معين .

2- تمتلك جميعها مجموعة أمين- ألفا واحدة طرفية حرة وتوضع عرفا أقصى اليسار. ويعرف بالطرف الأميني أو النيتروجيني Nitrogenous or Amino End or N-End. ويسمى الحامض الأميني عند هذا الطرف بالحامض الأميني النيتروجيني . وتمتلك جميعها مجموعة كربوكسيل- ألفا طرفية واحدة حرة وتوضع عرفا أقصى اليمين . ويعرف بالطرف الكربوكسيلي أو الكربوني Carbon or Carboxyl End or C-End . ويسمى الحامض الأميني عند هذا الطرف بالحامض الأميني الكربوني أو الكربوكسيلي. فكل عمود فقري ذو طرفين مختلفين أحدهما ينتهي بذرة الكربون C-End والثاني ينتهي بذرة النيتروجين N-End. ولهذا فعديد الببتيد ذو طرفين مميزين. فهو ذو بناء قطبي أي مختلف الأطراف كما هو الحال مع الأحماض النووية.

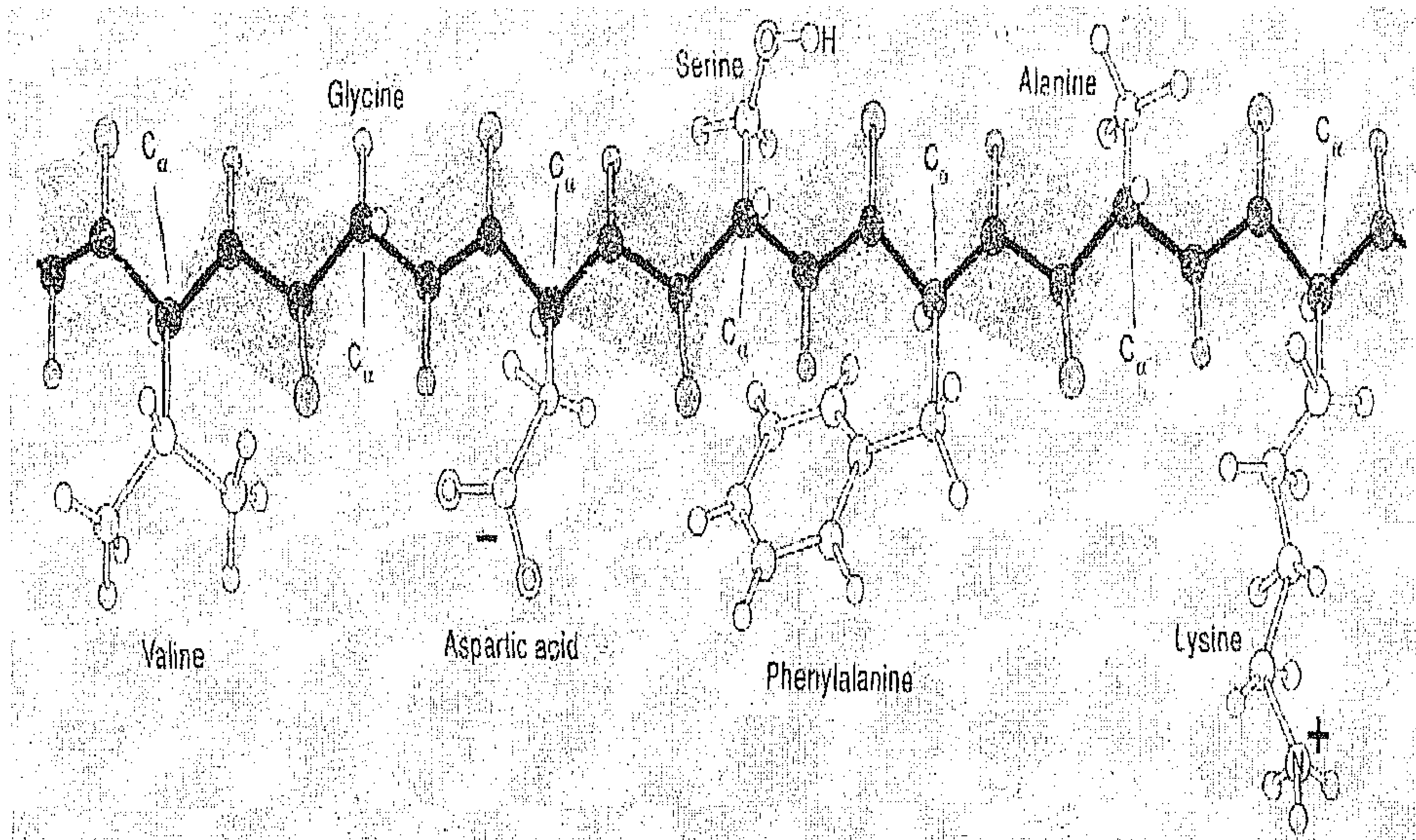
3- تصنع جميعها على الرايبوزومات أثناء عملية الترجمة بإضافة الأحماض الأمينية الواحد تلو الآخر. وبترتيب يحدده ترتيب الكودونات في جزيء الرسول mRNA . وتستمر عملية الإطالة لعديد الببتيد ابتداء من الطرف الأميني وانتهاءاً بالطرف الكربوكسيلي.

4- تمتلك جميعها عموداً فقرياً متماثل البناء. فهو تكرار للوحدة $(N\text{-}C_\alpha\text{-}C)_n$ وهي تمثل الجزء المشترك بين جميع الأحماض الأمينية.

5. تكتب بواقي الأحماض الأمينية في عديد الببتيد عرفاً من اليسار إلى اليمين . وترقم تصاعدياً بنفس الاتجاه. والسبب هو أن تصنيعها الخلوي يتم بهذا الاتجاه .

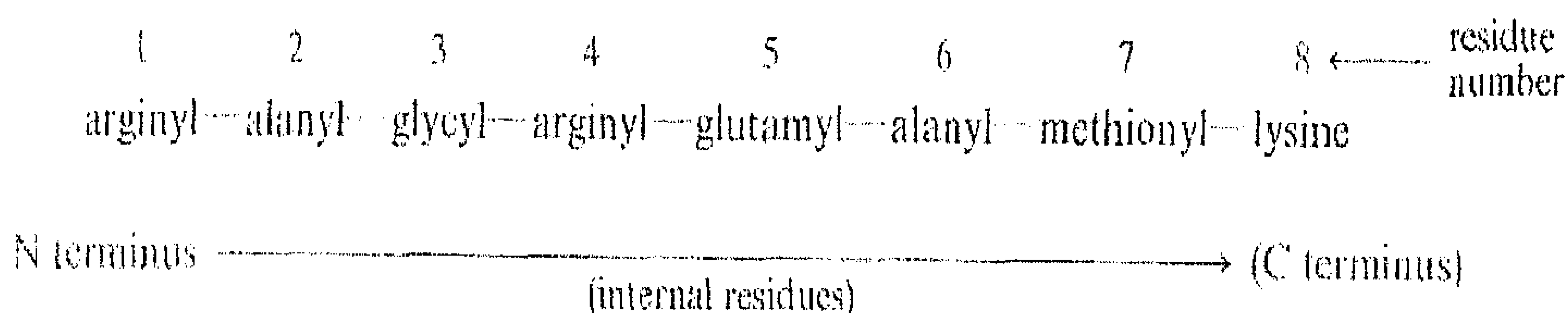
6. تمتلك جميعها نوعين من البناء : النوع الأول هو العمود الفقري .وهو المتواجد في جميع سلاسل عديد الببتيد بدون استثناء ويعرف بالجزء المشترك Common أو غير المتغير Invariable. وهذا الجزء قادر فقط على عمل الروابط الهيدروجينية بين مكوناته مكونا البناء الثاني للبروتينات . والنوع الثاني هو المجموعات الجانبية لبواقي الأحماض الأمينية. وهو المتواجد في جزيء ببتيد واحد بعينه ولا يشترك به مع أي ببتيد آخر. ويعرف بالجزء الفريد Unique أو المتنوع Variable. والمجموعات الجانبية متواجدة كزوائد مرتبطة إلى العمود الفقري.

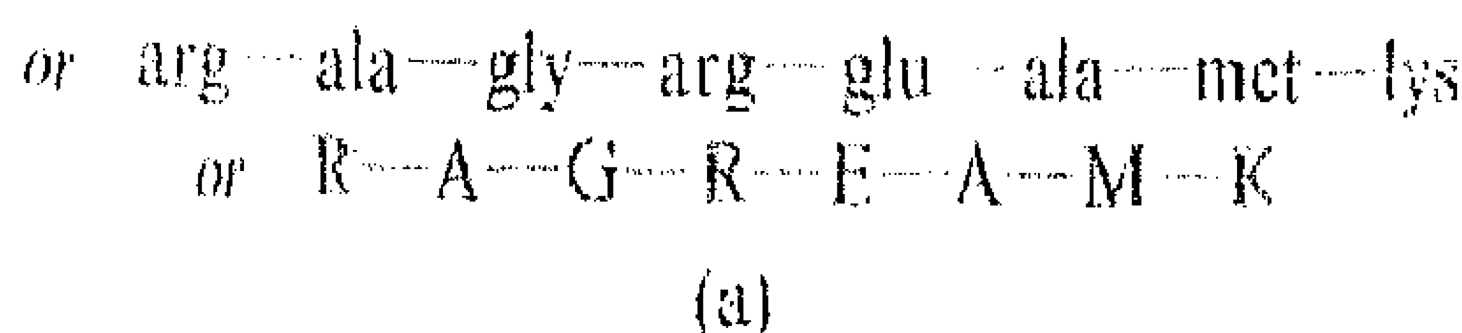
وتتباين المجموعات الجانبية لبواقي الأحماض الأمينية بتباين سلاسل عديد الببتيد من حيث الترتيب والنوع والعدد والذي يعرف بالبناء الأول . وكل سلسلة من سلاسل عديد الببتيد ذات مجموعات جانبية محددة وراثيا ومختلفة باختلاف السلاسل الببتيدية وباختلاف الجينات المشفرة لها . وهذه المجموعات قادرة على عمل جميع أنواع الروابط غير الإلكترونية والتي تؤدي إلى تكوين البناء الثالث والرابع ان وجد للبروتينات .



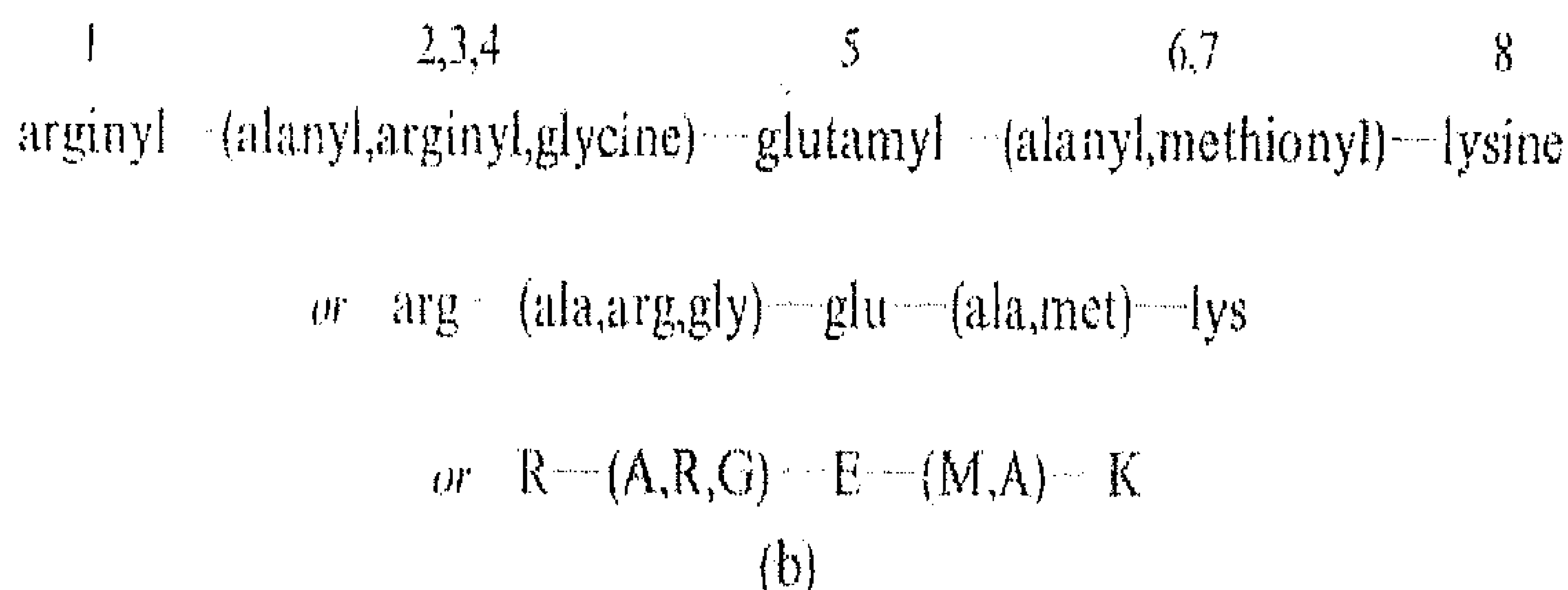
رسم (٥,٩) تكوين سلسلة عديد الببتيد

يمتلك عديد الببتيد Polypeptide عمود فقري Backbone متكرر الوحدة (N-C-C) .وترتبط إلى ذرة الكربون Cα المجموعات الجانبية Side Chains للأحماض الأمينية كزوائد . وتتكون روابط الببتيد الواحدة بعد الأخرى أثناء عملية الترجمة للحامض النووي الرسول mRNA على الرايبوزومات . والحامض النووي الرسول هو الناقل للمعلومة الوراثية من النواة وتحديدا هو ناتج نسخ لجين مشفر للبروتين في جزيء أل DNA .وتبدأ عملية التصنيع من الطرف النيتروجيني N-Terminus ومنتهية بالطرف الكربوكسيلي C-terminus لسلسلة عديد الببتيد. وتتطلب الترجمة مساعدة الحامض النووي الناقلtRNA (المترجم) والمضيف للأحماض الأمينية أثناء عملية التصنيع بترتيب يحدده ازدواج الكودون في الرسول مع مضاد الكودون في المترجم .وترقم الأحماض الأمينية بنفس الترتيب الذي تضاف فيه أثناء التصنيع. ويبين سباعي الببتيد Heptapeptide ذرات روابط الببتيد المظللة والعمود الفقري المتعرج والمجموعات الجانبية للأحماض الأمينية فالين Valine وجليسين Glycine وأسبارتيك Aspartic Acid وسيرين Serine وفينيل ألانين Phenyl Alanine والانين Alanine وليسين Lysine .(Zubay,1993)





(a)



(b)

رسم (٥,١٠) تمثيل وترقيم بواقي الأحماض الأمينية

أ- سلسلة ببتيد مستقيمة حيث كامل الترتيب معروف .ومبين الطرف النيتروجيني والكربوني . يتم بكتابة اسم الحامض الأميني كاملا أو الرمز ثلاثي الأحرف أو الرمز أحادي الحرف موصولين بخط ب- تفصل الأحماض الأمينية بفواصل وليس بخطوط بينها لسلسلة غير معروفة كامل الترتيب . (Bohinski)

خصائص وتصنيف عديد الببتيد

تصنف سلاسل عديد الببتيد والبروتينات إلى أقسام عدة اعتمادا على بنائها الكيميائي وخصائصها الفيزيائية . وتعتمد جميع هذه الخصائص كلياً على البناء الأول لعديد الببتيد . ونذكر من هذه الخصائص :

١- درجة القطبية : تعتمد على النوع السائد من الأحماض الأمينية القطبية أو غير القطبية في البناء الأول للبروتين .فهناك عديد الببتيد القطبي وغير القطبي.فيكثر في البروتينات القطبية (المحبة للماء أو الذائبة في الماء) بواقي

الأحماض الأمينية القطبية. ويكثر في البروتينات غير القطبية (الكارهة للماء أو غير الذائبة في الماء) بواقي الأحماض الأمينية غير القطبية . ومعظم البروتينات الليفية قطبية. ولكنها لا تذوب في الماء لضخامة التجمعات التي تكونها .

2-رقم نقطة التعادل الأيوني (PI) : وهو رقم الحموضة pH الذي عنده يتساوى عدد الشحنات السالبة مع الشحنات الموجبة . صحيح أن رابطة الببتيد متعادلة كهربائياً . ولكن يمتلك عديد الببتيد مجموعات جانبية متأينة لبواقي الأحماض الأمينية القاعدية والحامضية .هذا بالإضافة لمجموعتي الكربوكسيل والأمين ألفا الطرفيتين. وتحدد هذه المجموعات المتأينة الخواص الحامضية-القاعدية لجزيء عديد الببتيد.

وتعرف البروتينات ذات الرقم لنقطة التعادل الأيوني(PI) الأقل من 7.0 بالبروتينات الحامضية. فهناك عديد الببتيد الحامضي الذي يحوي على نسبة عالية من بواقي الأحماض الأمينية الحامضية . وهذه تكسب البروتين شحنة سالبة بعد تأينها , عند رقم حموضة pH يزيد عن الرقم الأيوني PI كما هو في معظم الخلايا. فمثل هذه البروتينات الحامضية ذات صافي شحنة سالبة تحت ظروف فسيولوجية.

وتعرف البروتينات ذات الرقم الأيوني PI المرتفع (الأكبر من 7.0) بالبروتينات القاعدية. فهناك عديد الببتيد القاعدي الذي يحتوي على نسبة عالية من بواقي الأحماض الأمينية القاعدية. وهذه تكسب البروتين شحنة موجبة بعد أخذها للبروتون من الوسط المائي .فهي تزيد من تركيز أيونات الهيدروكسيل في المحلول المائي المتواجدة فيه . ومثل هذه البروتينات القاعدية ذات صافي شحنة موجبة تحت ظروف فسيولوجية .وذلك لأن رقم التعادل الأيوني لها يزيد عن رقم حموضة الخلية .

والبروتينات المتعادلة ذات رقم تعادل أيوني يساوي تقريبا 7.0 .فهناك عديد الببتيد المتعادل والذي يحتوي على عدد قليل من الأحماض المشحونة أو يتساوى فيها بواقي الأحماض الأمينية الحامضية والقاعدية .

وبناء عليه فهناك عديد الببتيد موجب الشحنة أو سالب الشحنة أو متعادل الشحنة عند الظروف الفسيولوجية . إذن عديد الببتيد هو أيضاً مزدوج الخواص الحامضية-القاعدية Amphoteric ومزدوج الحمل الكهربائي Ampholytes وتدعى Electrolytes. واضح مما تقدم أن الأحماض الأمينية غير موزعة بالتساوي في البروتينات.

وهناك العديد من طرق العزل لعديد الببتيد معتمدة على الاختلاف في خواصها الحامضية – القاعدية. فالفرق في أل PI بين البروتينات هو الأساس لطرق فصل عديدة للبروتينات مثل كروماتوجرافيا التبادل الأيوني Ion Exchange Chromatography والحمل الكهربائي Electrophoresis . كما أن الفوارق في الحجم بين البروتينات هي الأساس لطرق الفصل المعروفة بالغربلة الجزيئية Molecular sieving أوالترشيح الهلامية Gel Filtration.

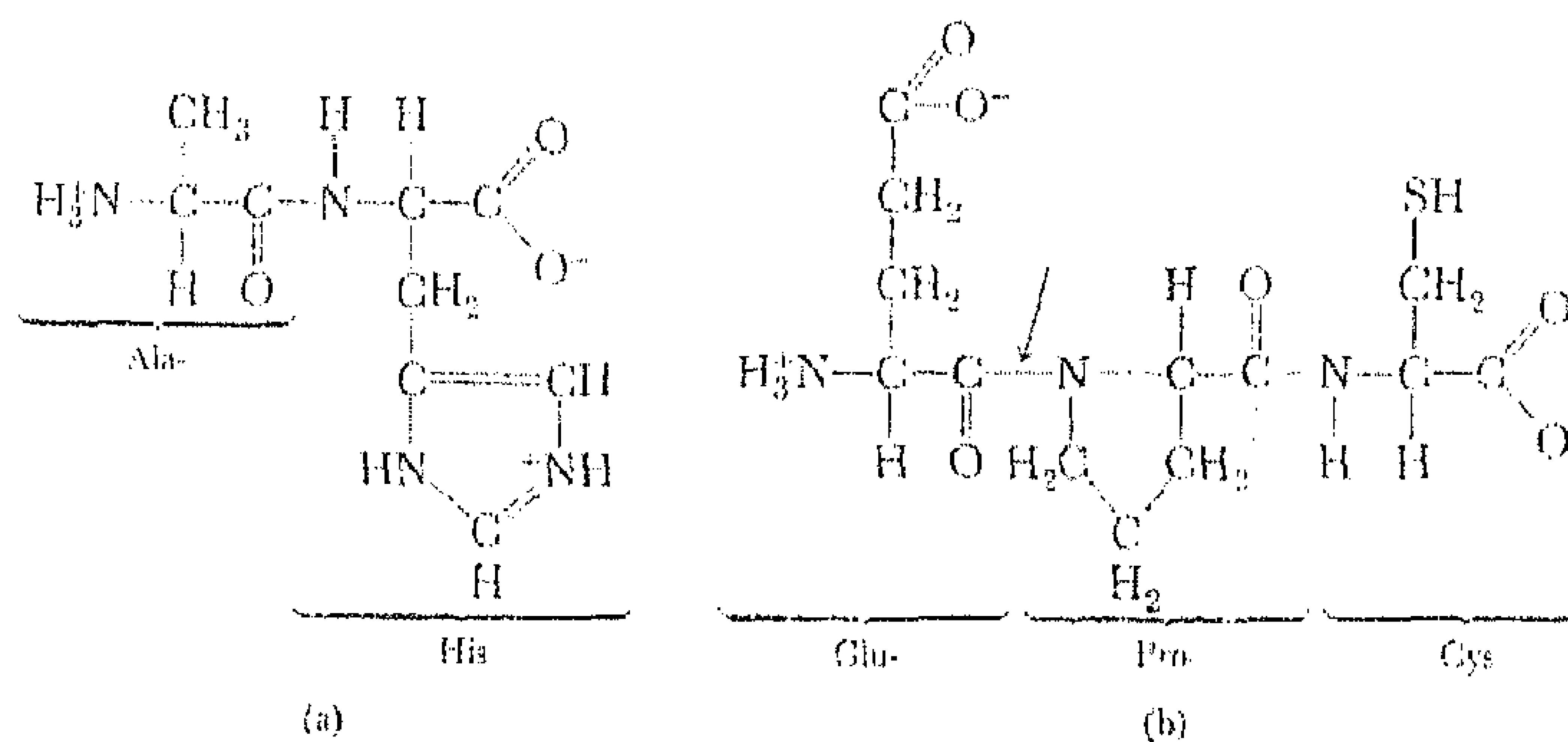
التنوع في عديد الببتيد :

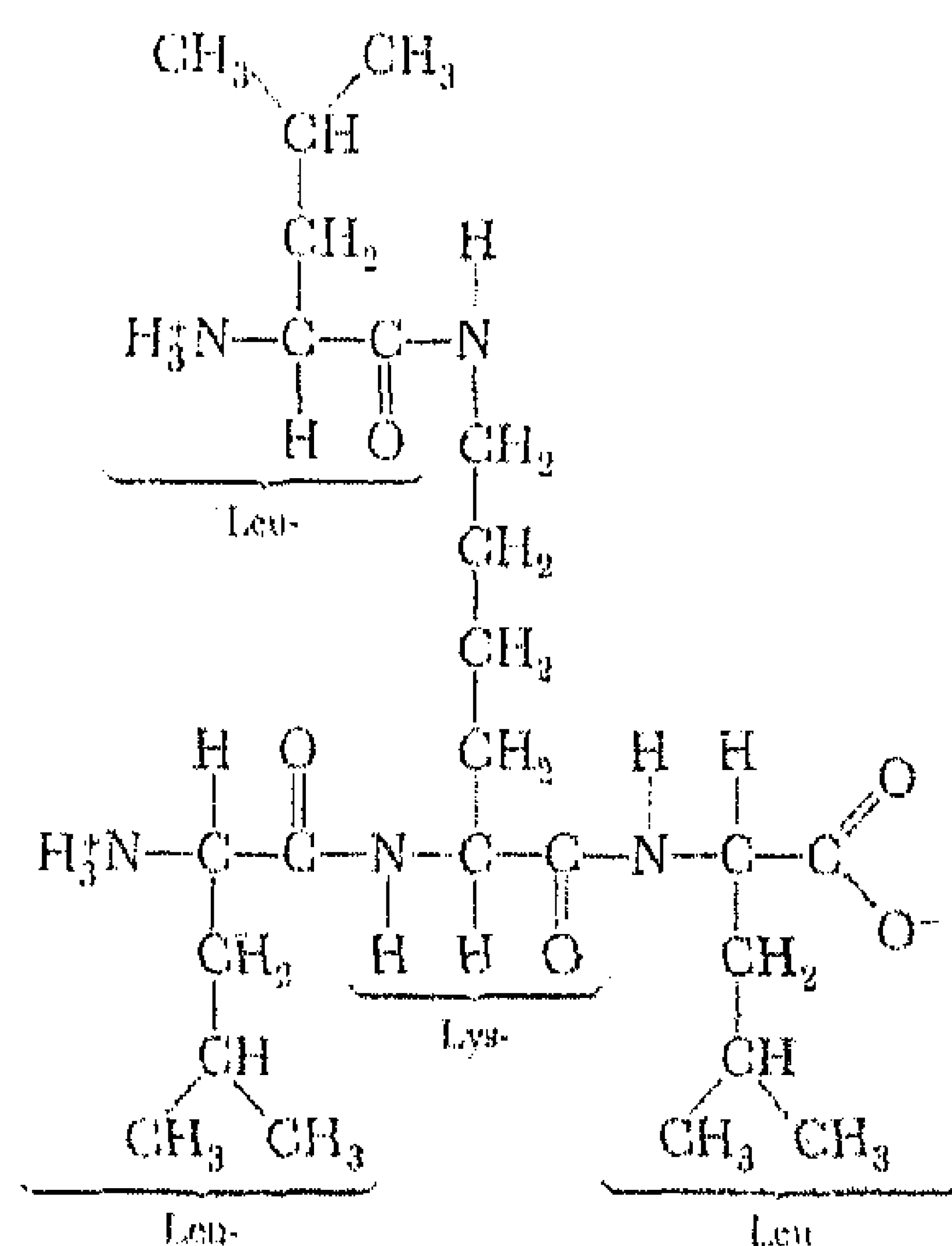
لفهم وإدراك أهمية تكوين المركبات الكبيرة من وحدات محدودة العدد في تنوع هذه المركبات نذكر الأمثلة التالية: لنفرض أن ببتيدا مكون فقط من عشرين حامضا أمينيا . وتم استخدام كل حامض أميني مرة واحدة .فيصبح عدد احتمالات ترتيب العشرين حامضاً أمينياً يساوي (!20). ويساوي هذا $2x10^{18}$. والرقم اكبر بكثير إذا تم استخدام الحامض اكثر من مرة. فمثلا يمكن أن نكون من عشرين حامضا أمينيا 400 نوع من ثنائي الببتيد (20^2) و8000 نوع ثلاثي الببتيد(20^3) . كما يمكن عمل 20^{100} ($1.27x10^{130}$) من عديد الببتيدات المكونة

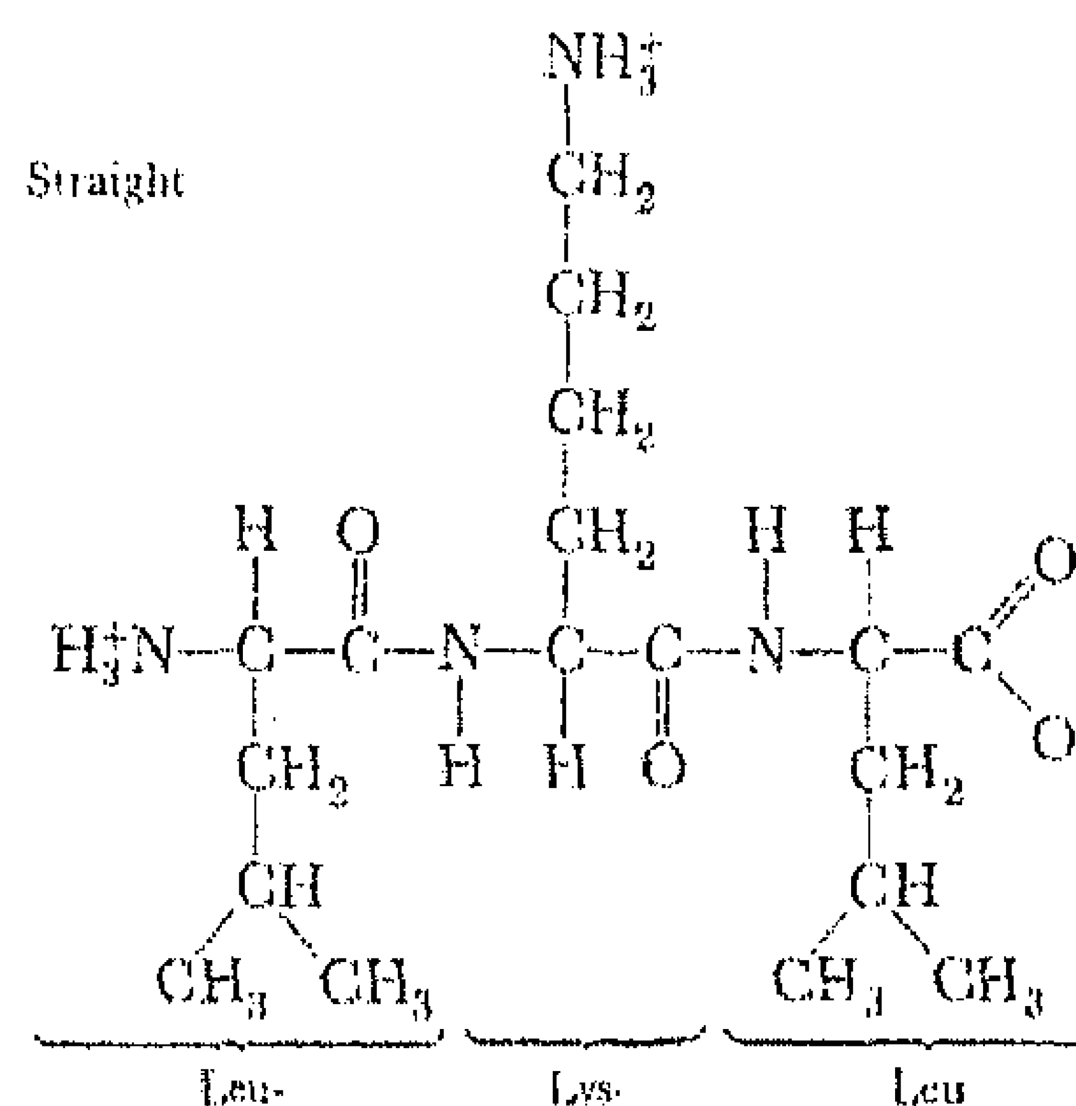
من بواقي 100 حامض أميني. وهذا العدد يزيد عن ما يقدر لعدد الذرات على هذا الكوكب ($9x10^{78}$).

ويتكون مثلا إنزيم الليسوزايم Lysozyme المحلل للجدار البكتيري من بواقي 129 حامضا أمينيا مرتبة ترتيباً فريداً . ولو كانت الاضافات في الطبيعة عشوائية للعشرين حامضا أمينيا أثناء تصنيع عديد الببتيد لكان عدد الاحتمالات لتكوين ببتيدات مكونة من 129 باقي حامضا أمينيا يساوي 20^{129} . وهو رقم خيالي وكبير جداً. وأحد هذه الترتيبات من أل 20^{129} هو إنزيم الليسوزايم Lysczyme .

والهدف من هذه الأمثلة هو توضيح المقدرة العالية للتنوع بين جزيئات البروتينات بناءً ووظيفة. واضح أن الطبيعة تستخدم جزءا بسيطا جدا يكاد لا يذكر من مقدرتها على تكوين رقم خيالي من أنواع الببتيدات .

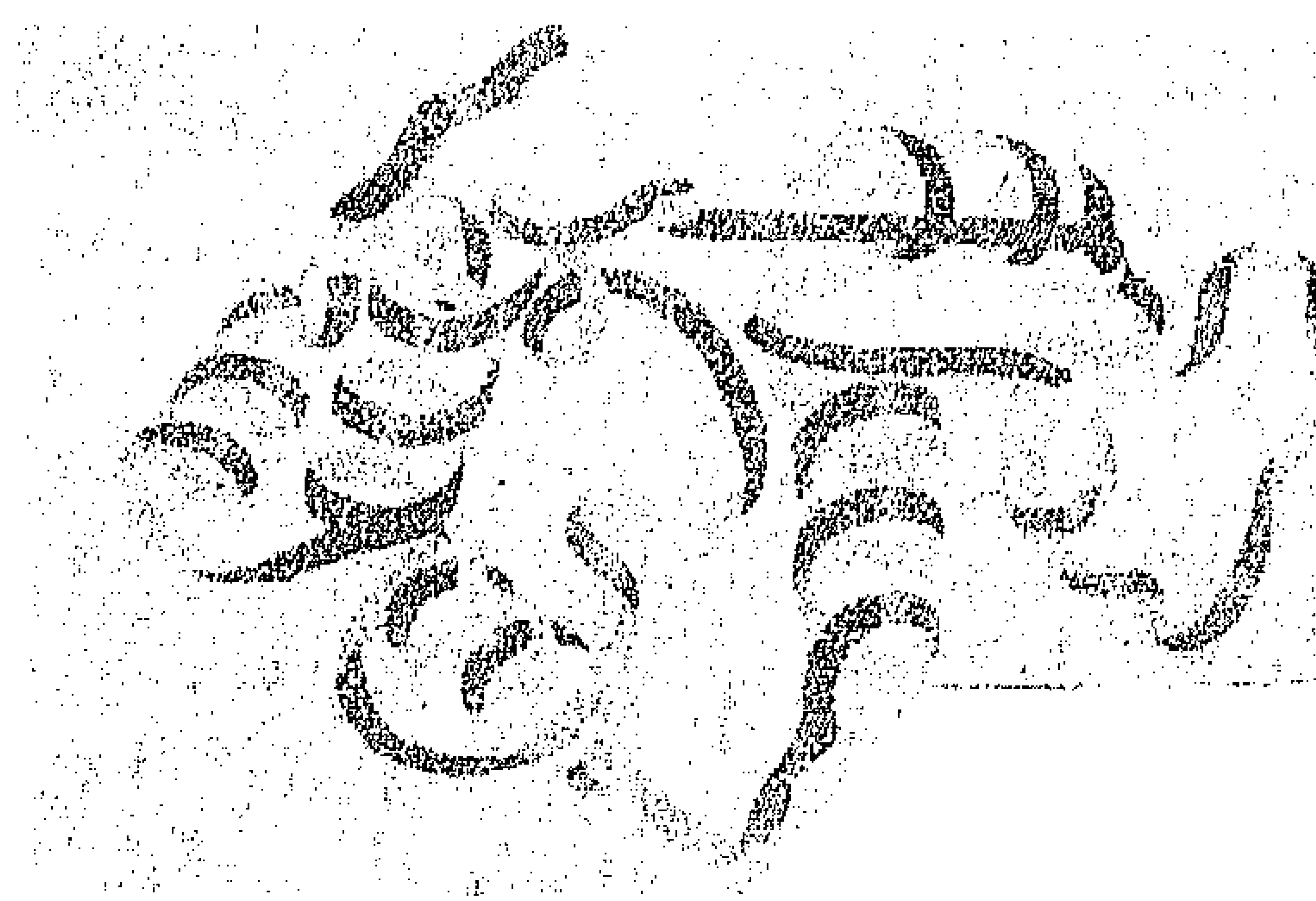


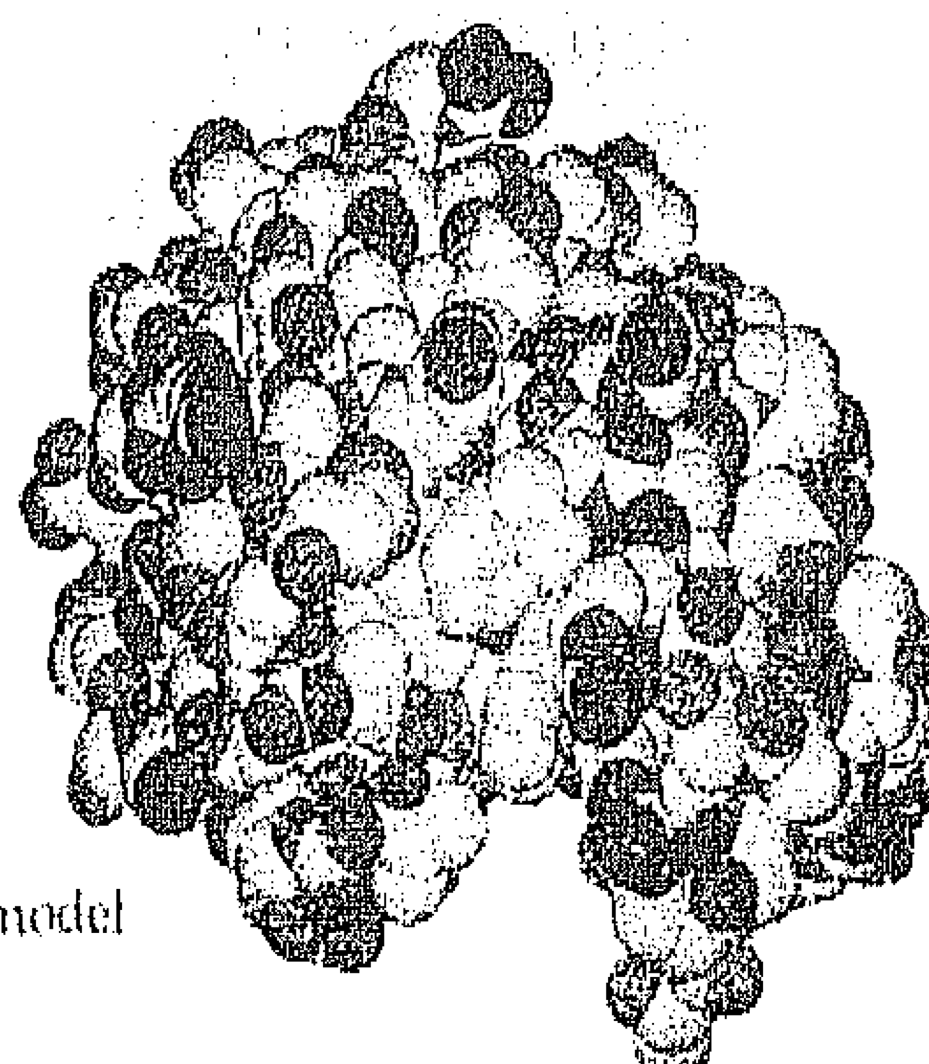




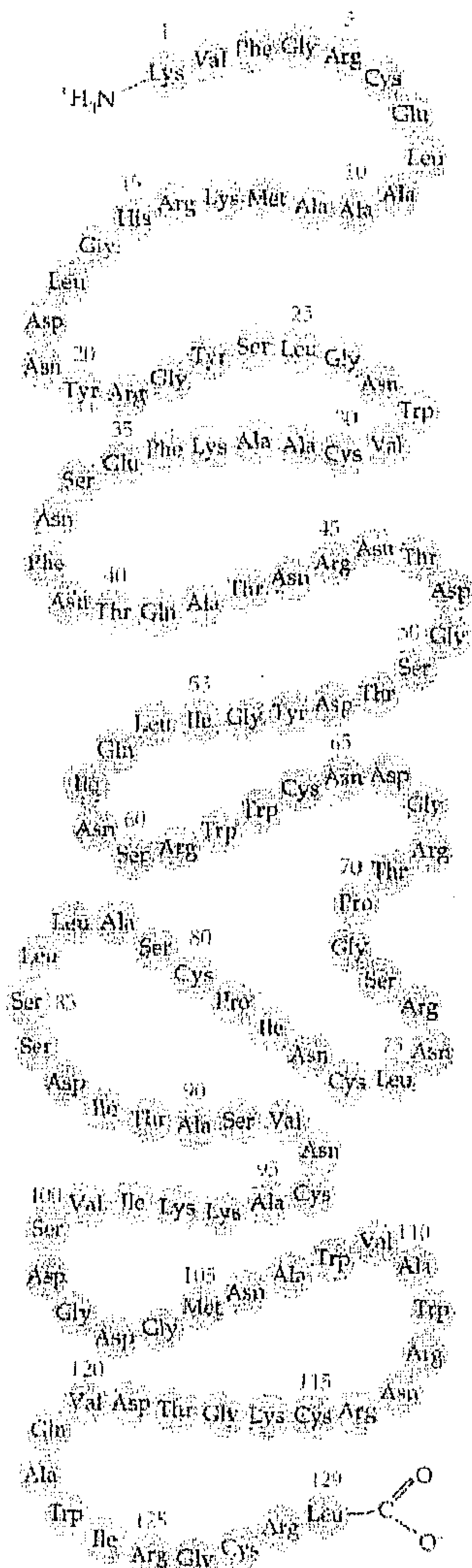
رسم (٥,١١)التنوع في بناء بعض الببتيدات القصيرة

أ- ألانيـــل- هستيديـــن Alanyl-Histidine ب- جلوتاميل -برروليل- سيستيين Glutamyl-Prolyl Cysteine
ج- لوسيل-ليسيـــل(ابسيلون لوسيل)-لوسين (متشعب)Lucyl-leucyl-lysyl(epsilon-leucyl)-leucine د-
لوسيل-ليسيل- لوسين -Leucyl-Lysyl-Leucine .





رسم (٥,١٢) البناء الأول لإنزيم الليسوزايم



يتواجد الليسوزايم Lysozyme في اللعاب والعرق والدموع وهو وسيلة دفاع خارجية ضد الإصابة بالعدوى البكتيرية . والإنزيم قادر على تحليل الجزء الكربوهيدراتي في جدار البكتيريا Peptidoglycan وقتلها. ١- البناء الأول لبروتين الإنزيم (نوع وعدد وترتيب) فريد من بواقي الأحماض الأمينية. وليس هناك من جزيء يملك مثل هذا الترتيب .ومبين الطرف الأميني حيث يتواجد باقي الحامض الأميني ليسين Lys رقم واحد والطرف الكربوكسيلي حيث يتواجد باقي الحامض لوسين Leu رقم ١٢٩ . وهذا البناء هو السبب في وظيفة الجزيء الخاصة وشكل الجزيء الكروي تقريبا كما هو مبين في ٢-نموذج الحيز الممتلئ و٣-نموذج الشريط لبروتين الإنزيم . وهو حال معظم الإنزيمات والبروتينات المتواجدة ذائبة في الوسط المائي وذات وظيفة بيولوجية . ويترتب على هذا أن ليس هناك من بروتين يملك نفس الشكل ثلاثي الأبعاد وبالتالي قادر على القيام بنفس الوظيفة .وهذا يجسد العلاقة بين الشكل والبناء والوظيفة . وأسماء الأحماض الأمينية أعطيت برموزها من ثلاث أحرف باللغة الإنجليزية . ويوضح نموذج الشريط كيف أن العمود الفقري لسلسلة عديد الببتيد تتلولب وتنثني لتكون البروتين النشط الكروي. والأخدود على سطح الجزيء يمثل الموقع النشط للإنزيم .فهو الجزء من البروتين القادر على الارتباط مع مادة التفاعل الهدف. وتبين الأسهم أحد الروابط الكيميائية المثبتة لبناء البروتين (شكل البروتين)وهي روابط السلفايد الثنائية Disulfide Bonds(S-S). (Campbell,1999)

والترتيب الفريد لبواقي الأحماض الأمينية في سلسلة عديد الببتيد خاص ومحدد لهويتها ووظيفتها. وهو يحمل المعلومات الموروثة واللازمة لانثنائه ولولبته وانحنائه إلى شكله الطبيعي النهائي النشط ثلاثي الأبعاد . ويتطلب وجود هذه المعلومات, بالإضافة للطاقة, مصدر معلوماتي آخر(قالب معلوماتي Template) وهو الرسول mRNA . ومصدر المعلومة في جزيء الرسول هو الترتيب الفريد من القواعد النيتروجينية في الأليل (الجين) المشفر لعديد الببتيد . وهو جزء من المادة الوراثية (جزيء أل DNA) .وتحديدا في أحد سلاسله المستقيمة عديدة النيوكليوتيدات اللاكسجينية . فلا يعمل أل DNA كمصدرمباشر للمعلومات .وإنما ينسخ أولا إلى حامض نووي يسمى الرسول النووي mRNA .وهو الناقل للمعلومة الممثلة بترتيب القواعد النيتروجينية (الكودون الثلاثي) في سلسلته المستقيمة عديدة النيوكليوتيدات الرايبوزية.

وتنقل الأحماض الأمينية على نوع آخر من الأحماض النووية الرايبوزية وتدعى ناقلة الأحماض الأمينية tRNA . وهي التي تملك المقدرة على قراءة الكودونات في الرسول . وهي تمتلك ثلاثية من القواعد النيتروجينية تدعى مضادة الكودون Anticodon. وهذه الثلاثية قادرة على الازدواج مع أحد الكودونات (أوعدد منها ذات المعنى الواحد) في الرسول النووي .وبعد تحديد بداية القراءة باستخدام الثلاثية AUG , تقرأ الكودونات على التوالي بواسطة ناقلات الأحماض الأمينية.

وتتكون كل رابطة ببتيدية نتيجة لعدد من الأحداث المتكررة في كل مرة يضاف فيها حامض أميني وبشكل منتظم إلى أن ينتهي تصنيع عديد الببتيد . وتتوقف عملية الترجمة بظهور كودون لا معنى له في لغة البروتين (غير مقروء) لعدم وجود ناقل من الأحماض الأمينية ذي كودون مضاد قادر على الازدواج معه.

وتتوقف القراءة حيث تتواجد أحد هذه الكودونات وتعرف بكودونات التوقف Stop Codons وهي UAA , UAG, UGA .

الببتيدات

ينتج من اتحاد حامضين أمينيين معاً برابطة ببتيدية واحدة الببتيد الثنائي Dipeptide . وينتج من اتحاد ثلاثة أحماض أمينية معاً برابطتين ببتيديتين الببتيد الثلاثي . وينتج من اتحاد عدد من الأحماض الأمينية (10-3) معاً ما يسمى قليل الببتيد Oligopeptide أو فقط ببتيد Peptide. وينتج من اتحاد عدد اكبر من ذلك ما يسمى بعديد الببتيد Polypeptide. وإذا زاد العدد عن الخمسين سمي بروتيناً. ومن أصغر البروتينات هرمون الأنسولين من البنكرياس والمكون من 51 حامضا أمينيا في سلسلتين. إحداهما مكونة من 21 والأخرى من 30 من بواقي الأحماض الأمينية. والسلسلتان متحدتان معاً بزوج من الروابط الكبريتية.

وبواقي الأحماض الأمينية في عديد الببتيد هي الأحرف الهجائية في لغة البروتينات Monomers . وتم تجميعها من العشرين حامضا أمينيا بطريقة منظمة وراثياً إلى سلسلة مستقيمة.

ومن الببتيدات ذات الأدوار البيولوجية الهامة نذكر منها :

1- ثنائيات الببتيد Dipeptides: مثل الكارنوسين Carnosine والأنسرين Anserine (تحوي بيتا ألانين) المتواجدة في العضلات . وقد تلعب هذه دوراً في تنظيم درجة الحموضة لوجود مجموعة الأميدازول ذات رقم ثابت التأين 7.0 . والأسبارتام Aspartame (Aspartyl Phenyl Alanyl Methyl Ester) ويدعى نيوتراسويت Neutrasweet أو اكوال Equal عند استخدامه تجارياً . وهو ببتيد ثنائي صناعي يستخدم كمحل

بديل عن السكر .فهو ذو درجة حلاوة تعادل 200 ضعف لمادة السكروز الطبيعية.

2- ثلاثيات الببتيد Tripeptides: تفرز غدة أل Hypothalamus الببتيد Thyrotropin Releasing Factor(TRF) ذو بواقي لثلاث أحماض أمينية. ويحفز أل TRF بدوره على إفراز هرمون الثيروتروبين من الفص الأمامي للغدة النخامية .

والجلوتاثيون المختزل واسع الانتشار في النباتات والحيوانات والبكتيريا وذو بناء جاما-L-جلوتاميل-سيستينيل - جليسين ويرمز له بالرمز GSH . ويصنع من مكوناته بتفاعلين متتالين . الأول محفز بإنزيم صانع جاما-جلوتاميل-سيستين . والثاني محفز بإنزيم صانع الجلوتاثيون. وكل تفاعل يستهلك جزيء ATP .ويتكون ً الوسيط أمينو أسيل الفوسفات mino Acyl- Phosphate قبل عملية التكثيف أو التجميع. وأهم وظائف الجلوتاثيون المختزل GSH هو عمله كمضاد للأكسدة Antioxidant. وعندما يتأكسد يتحول إلى الجلوتاثيون المؤكسد. ويرمز له بالرمز GSSG . ويتكون النوع المؤكسد من جزيئين مرتبطين معاً برابطة السلفايد الثنائية.

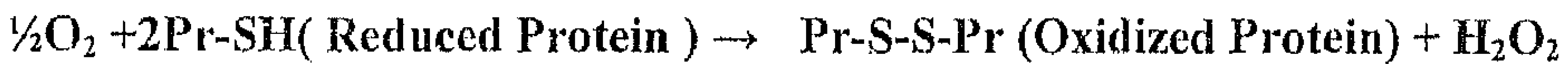
ولأكسدة الجلوتاثيون فسيولوجياً أدوار هامة : دور الحماية ودور الإعادة. في الحماية يلعب الجلوتاثيون دور المزيل للعوامل المؤكسدة (الضارة) مثل فوق أكسيد الهيدروجين وراديكال أيون الهيدروكسيل الأنيوني النشط (OH^{*-}) Hydroxyl Anion Radical وراديكال الأكسجين الأنيوني الفوقي النشط (O^{*-}_2) Superoxide Anion Radical. وجميع هذه المواد شديدة التطرف بفاعليتها. وهي قادرة على إحداث عطب لمواد هامة بيولوجياً. وهذا مهم للحفاظ على نشاط البروتينات (والمركبات) التي تحوي مجموعة قابلة للتأكسد مثل مجموعة الثيول

أو الرابطة الزوجية .ومجموعة الثيول هامة لعمل بعض البروتين أو الإنزيمات . والرابطة الزوجية هامة لبناء وعمل الأغشية البيولوجية .

وتفقد هذه المواد السامة نشاطها (سميتها)عند تفاعلها مع الجلوتاثيون. ويحفز على حدوث التفاعل مع فوق أكسيد الهيدروجين وبعض فوق الأكاسيد العضوية Organic Peroxides الإنزيم جلوتاثيون بيروكسيديز Glutathione Peroxidase . ويحتوي هذا الإنزيم على السيليونيوم.

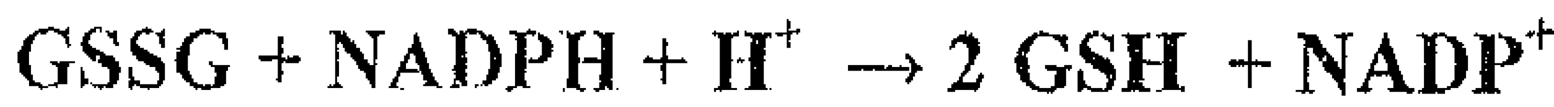
ويتطلب استمرار وجود ودور الجلوتاثيون نشاط إنزيمي آخر يحفزعلى اختزال الجلوتاثيون المؤكسد " GSSG " إلى الجلوتاثيون المختزل GSH ويدعى مختزل الجلوتاثيون Glutathione Reductase معتمد أل NAD(P)H كمانح للإلكترونات.

ويتطلب إعادة حالة الاختزال لمثل هذه البروتينات بعد حدوث العطب وجود الجلوتاثيون وإنزيم خاص ناقل للهيدروجين من الجلوتاثيون إلى البروتين (المادة المعطوبة). وهكذا يعمل الجلوتاثيون كمضاد للتأكسد لعمله كمرافق لعديد من الأنزيمات المختزلة . فمثلا في بعض البروتينات (Pr) قد تؤكسد مجموعات الثيول تلقائياً أو لأي سبب آخر مما يفقدها وظيفتها البيولوجية. ويعاد لمثل هذه البروتينات وظيفتها باختزالها بمادة الجلوتاثيون .


$\frac{1}{2}O_2 + 2Pr\text{-}SH(\text{Reduced Protein}) \rightarrow Pr\text{-}S\text{-}S\text{-}Pr\ (\text{Oxidized Protein}) + H_2O_2$


$Pr\text{-}S\text{-}S\text{-}Pr + 2GSH \rightarrow 2Pr\text{-}SH + GSSG$


$H_2O_2 + 2GSH \rightarrow H_2O + GSSG$


$GSSG + NADPH + H^+ \rightarrow 2\ GSH + NADP^+$

وإنزيم مختزل الجلوتاثيون في كرات الدم الحمراء ثنائـي البنـاء المتماثل Homodimer. وكل وحدة بناء تتكون من بواقي 478 حامضاً أمينياً مرتبطة معاً برابطة السلفايد الثنائية بين السيستين 58 والسستين 63. وهو بروتين فلافوني لاحتوائه على مجموعة أل FAD كشبكة ناقلة للإلكترونات . وتتواجد

كل وحدة بناء بنسبة كبيرة في مستوى من البناء الثاني والمكونة لأربع وحدات عمل Domains. ويشمل المركز النشط أربع وحدات العمل هذه ويتواجد في منطقة التماس بين وحدتي البناء للإنزيم.

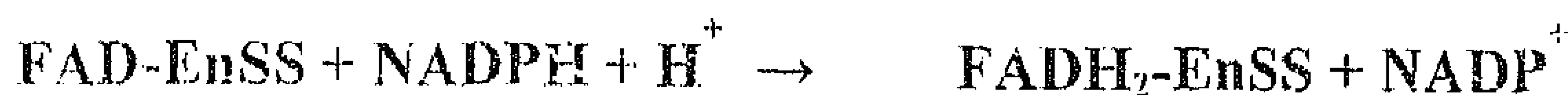
ويحفز الإنزيم على التفاعلات التالية بغياب الجلوتاثيون المؤكسد GSSG :

حيث الإنزيم في حالته المؤكسدة



و في حالته المختزلة







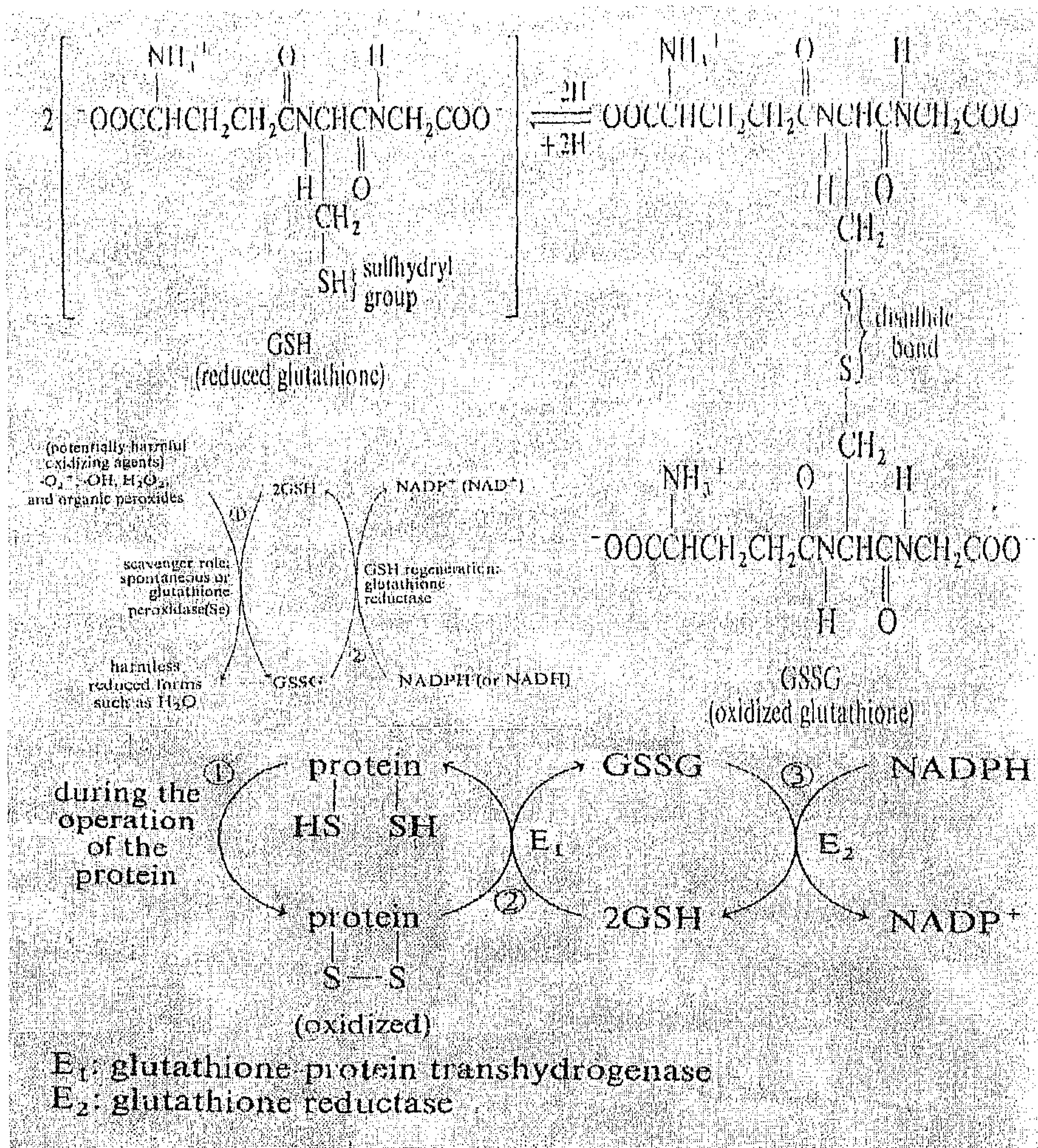
وبوجود الجلوتاثيون المؤكسد كمستقبل لزوج الإلكترونات يستكمل التفاعل كالآتي:



وتنتقل الإلكترونات أولا من أل NADPH إلى أل FAD المدفونة في أعماق البروتين. وثم منها إلى رابطة السلفايد الثنائية لتنتهي بالمستقبل النهائي "GSSG" . فتشارك رابطة السلفايد الثنائية لبروتين الإنزيم في نقل زوج الإلكترونات بعد اختزالها إلى مجموعتي الثيول .

وهناك مجموعة من الأنزيمات تستخدم رابطة السلفايد الثنائية كمركز لنقل الإلكترونات وتدعى Disulfide Oxidoreductases . وجميعها تستخدم أل NADPH كمانح للإلكترونات. وجميعها تحتوي أل FAD كشبكة. ومن هذه الأنزيمات مزيل الهيدروجين من حامض الليبويك ثنائي الهيدروجين Dihydrolipoyl DH في معقد مزيل الهيدروجين من حامض البيروفيك وحامض ألفا كيتو الجلوتاريك ومختزل الثيوريدوكسين Thioredoxin Reductase.

4- ببتيدات هرمونية : معظم الهرمونات ببتيدات قصيرة مثل هرمون الجلوكاجون من البنكرياس المكون من بواقي 29 حامضا أمينيا . وهرمونات الغدة النخامية Pituitary Gland مثل الكورتيكوتروبين Corticotropin (محفز غدة القشرة الكظرية) والمكون من بواقي 39 حامضا أمينيا.



رسم (٥,١٣) – الجلوتاثيون Glutathione(GSH)

ببتيد ثلاثي من بواقي الجلوتاميك والسيستيين والجليسين γ-Glutamyl-Cysteinyl-Glycine . ويتواجد في جميع الخلايا (النباتية والحيوانية والبكتيريا) .ومبين التحول البيني بين الجلوتاثيون المؤكسد GSSG (Oxidized) والمختزل GSH (Reduced). ويعمل كمضاد للتأكسد Antioxidant . فهو يحمي مكونات الجسم من التأكسد. فالجلوتاثيون المختزل يزيل العوامل المؤكسدة الضارة باختلاف أنواعها بتحويلها إلى مواد مختزلة غير ضارة مثل الماء .ويتم هذا تلقائيا أو محفزاً بإنزيم Glutathione Peroxidase . كما ويعيد الجلوتاثيون مجموعة الثيول المختزلة لبعض البروتينات بعد أكسدتها . والجلوتاثيون المؤكسد يختزل ثانية ليعاود العمل من جديد .ويتم الاختزال بإنزيم(E_2) مختزل الجلوتاثيون Glutathione Reductase معتمد أل NAD(P)H(Bohinski) .

وهرمونات الفص الأمامي للغدة النخامية مثل الاوكسيتوسن Oxytocin المنشط لعضلات الرحم في الأنثى الحامل وإفراز الحليب للمرأة المرضع والفاسوبريسين Vasopressin المضاد لإدرار البول والفعال لتنشيط الكلية على امتصاص الماء . كما ويحفز على انقباض العضلات الملساء . ويتكون كل منهما من بواقي 9 أحماض أمينية في بناء حلقي . وعلى الرغم من التشابه الكبير في البناء إلا أن الفرق البسيط بينهما أدى إلى فرق كبير في الدور البيولوجي.

ويتكـــون الببتيـــد انجيوتنسيـــن-II (Angiotensin II) من بواقـــي 8 وحدات بناء . وهو ذو دور هام في تنظيم ضغط الدم حيث يزيد من الانقباض للأوعية الدموية . كما ويؤثر أيضاً على الجهاز العصبي المركزي مسبباً الإحساس بالعطش . وينشط الغدة النخامية على إفراز الفاسوبريسين. ويعالج ارتفاع ضغط الدم بمواد مثبطة لصناعة الأنجيوتنسين II.

ويصنع أنجيوتنسين II بإزالة ببتيد ثنائي من ببتيد ذي بواقٍ لعشرة أحماض أمينية يدعى أنجيوتنسين I. ويتم هذا التحول في الرئتين لوجود الأنزيم المحفز . ويصنع أنجيوتنسين I في الدم من ببتيد يصنع في الكبد تحت تأثير الرينين Renin المصنع في الكلية.

ويتكون ببتيد البراديكانين Bradykinin من بواقي 9 أحماضٍ أمينية والمثبط للالتهابات والحساسية في الأنسجة.

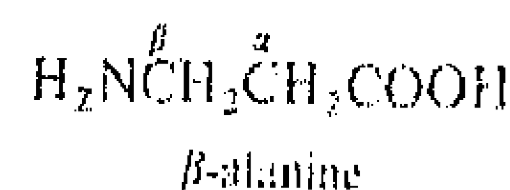
وتتواجد ببتيدات الانكيفالينات Enkephalins في الجهاز العصبي والمسببة لفقدان الإحساس في الألم . ومستقبلات هذه المواد ترتبط مع المورفين والهروين وغيرها من المسكنات على الرغم من أنها غير بروتينية . ومعظم المضادات الحيوية والسموم الفطرية مثل الأميناتيين ببتيدات قصيرة حلقية .

$H_2NCH_2CH_2C(=O)-NHCH(CH_2\text{-imidazolyl})COOH$

carnosine
(β-alanyl-L-histidine)

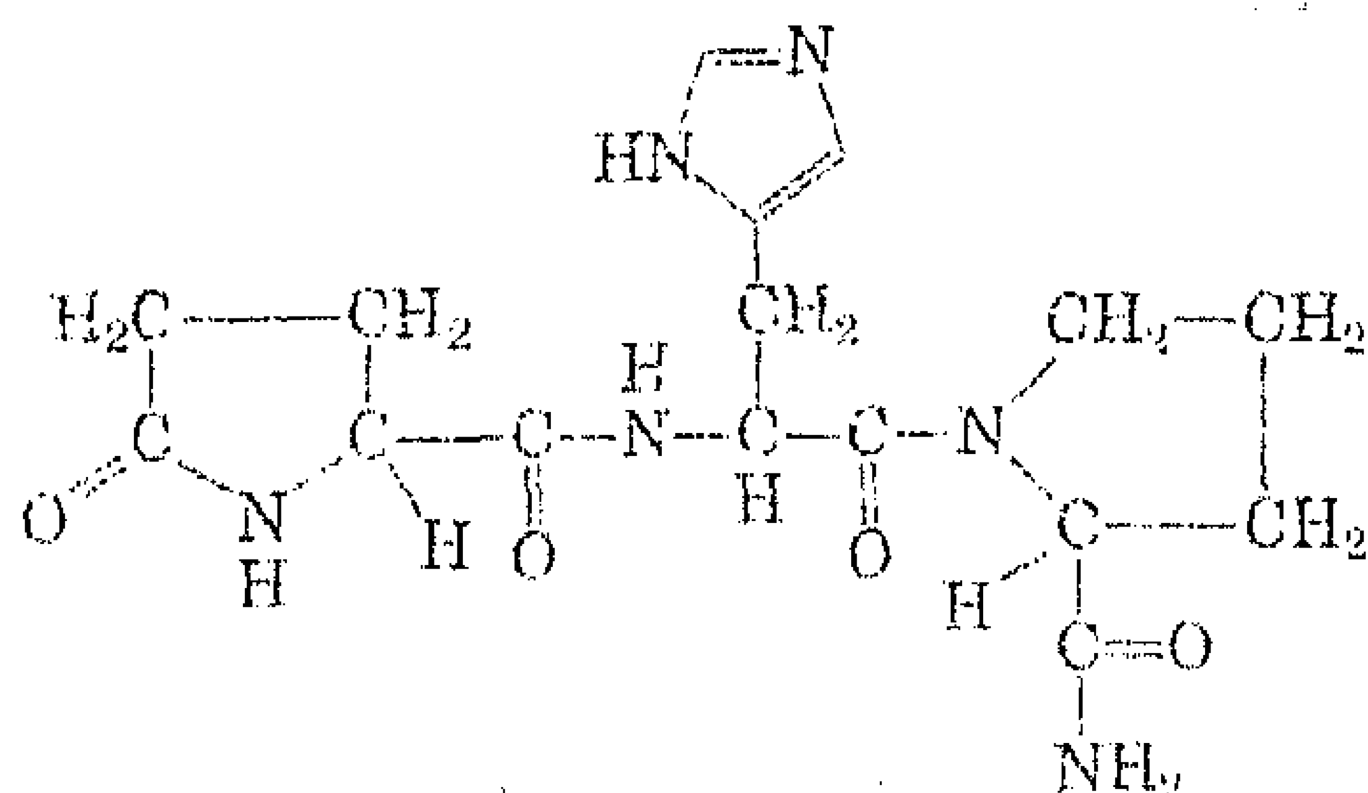
$H_2NCH_2CH_2C(=O)-NHCH(CH_2\text{-}N\text{-methylimidazolyl})COOH$

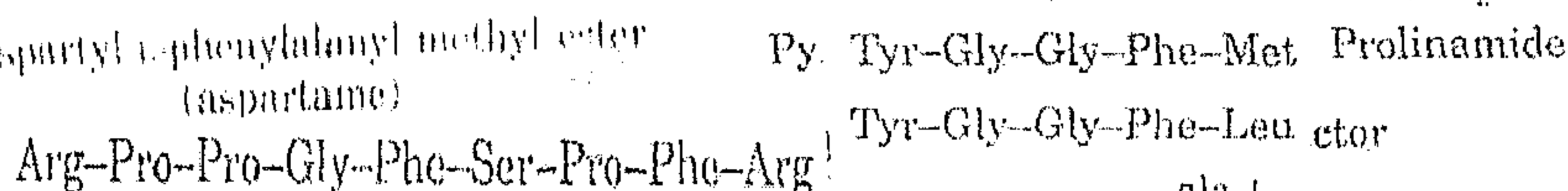
anserine
(β-alanyl-N[3]-methyl-L-histidine)



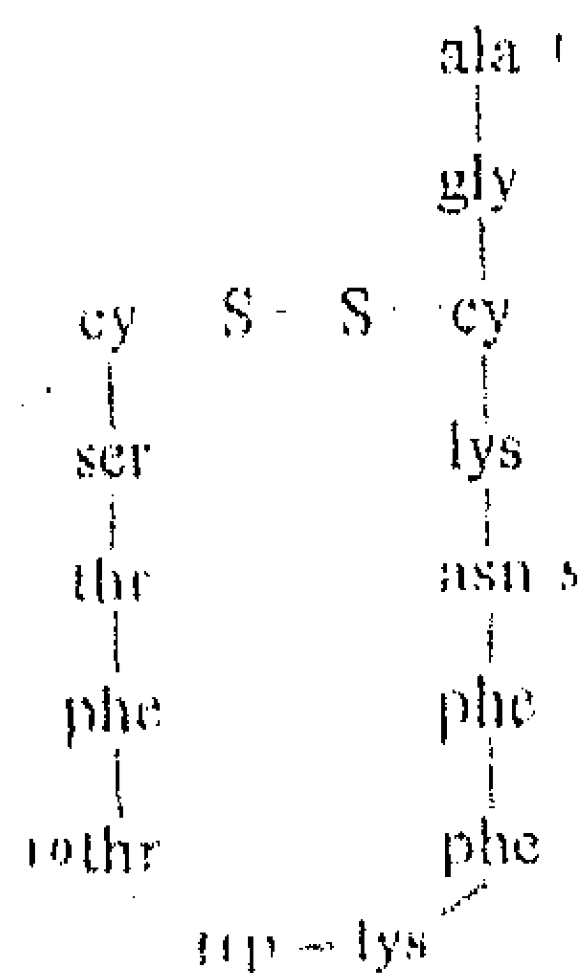
COO^- / CH_2 / $H_3\overset{+}{N}-CH-C(=O)-N(H)-CH(CH_2C_6H_5)-C(=O)-OCH_3$

L-Aspartyl-L-phenylalanyl methyl ester
(aspartame)







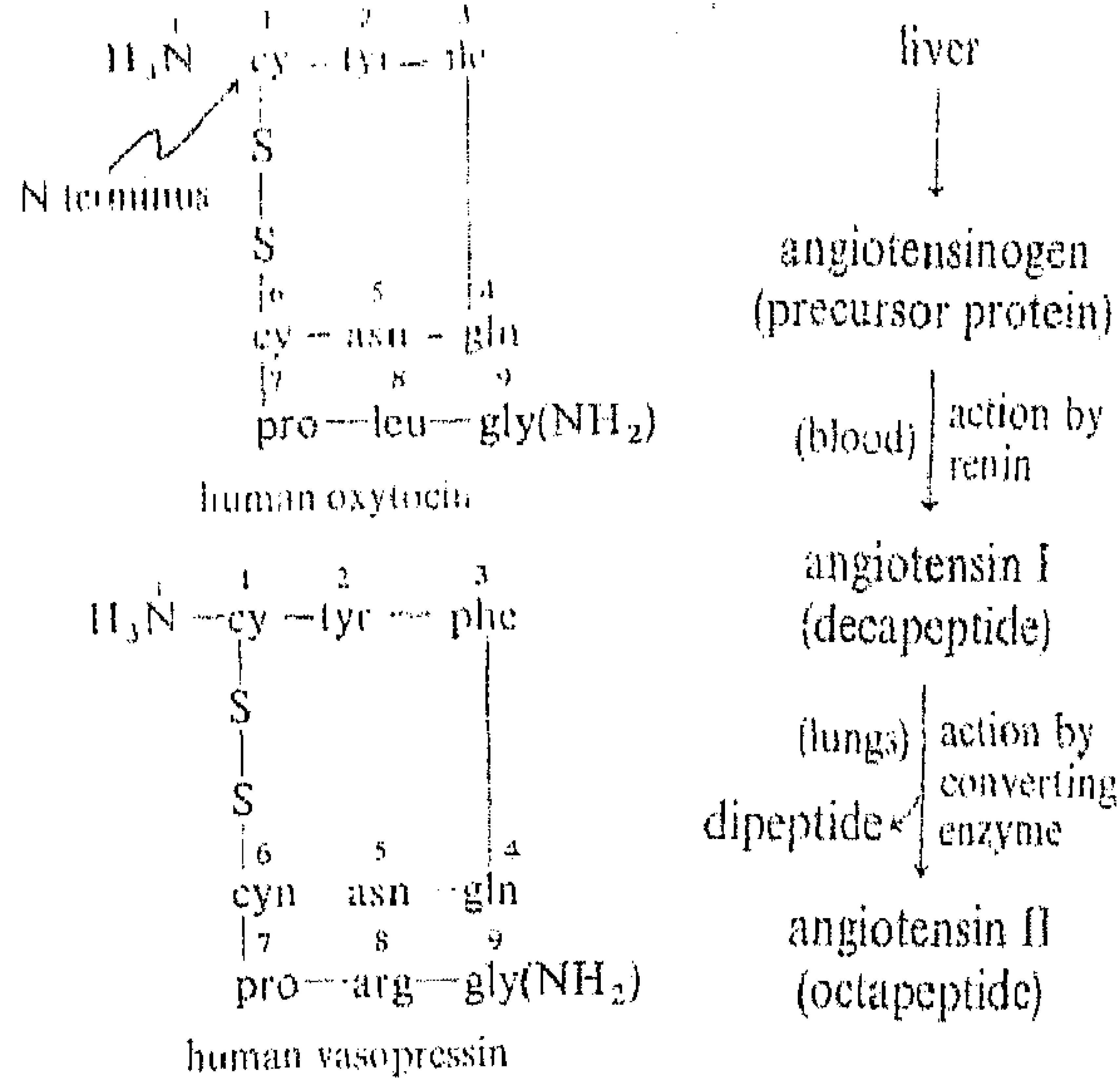


رسم (٥,١٤) ببتيدات قصيرة تتواجد في الطبيعة

١- ببتيدات ثنائية Dipeptides أ- كارنوسين Carnosine ب- انسيرين Anserine تتواجد في عضـــــلات الفقريات وكليهما يحوي بيتا- الانين Alanine . وقد تلعب دور كمنظمات للحموضـــــة. جــ- اسبارتـــــام (L-Aspartyl-L-Phenylalanine Methylester)Aspartame or NewraSweet وهــو محلـــي صناعـــــي Sweetener ٢- ببتيـــــدات ثلاثيةTripeptide مثـــل محـــــرر الثيروتروبين Thyrotropin Releasing Factor من Hypothalamus . وينشط إفراز هرمون آخر من الفص الأمامي للغدة النخامية وهو الثيروتروبين Thyrotropin . ٣- ببتيدات من بواقي خمس أحماض أمينية Pentapeptides مثل انكيفالينات Enkephalins وتتواجد في الدماغ وتـــأثر على الإحساس بالألم .٤- ببتيدات من بواقي تسعة أحماض أمينية Nonapeptide مثل البراديكينيـــات Bradykinins المثبطة لتفاعلات الحساسيـــــة Inflammatory Reactions . ٥- سوماتوستاتن Somatostatin مـــن الـــ Hypothallamus ومـــن البنكرياس. (Lehninger and Bohinski).

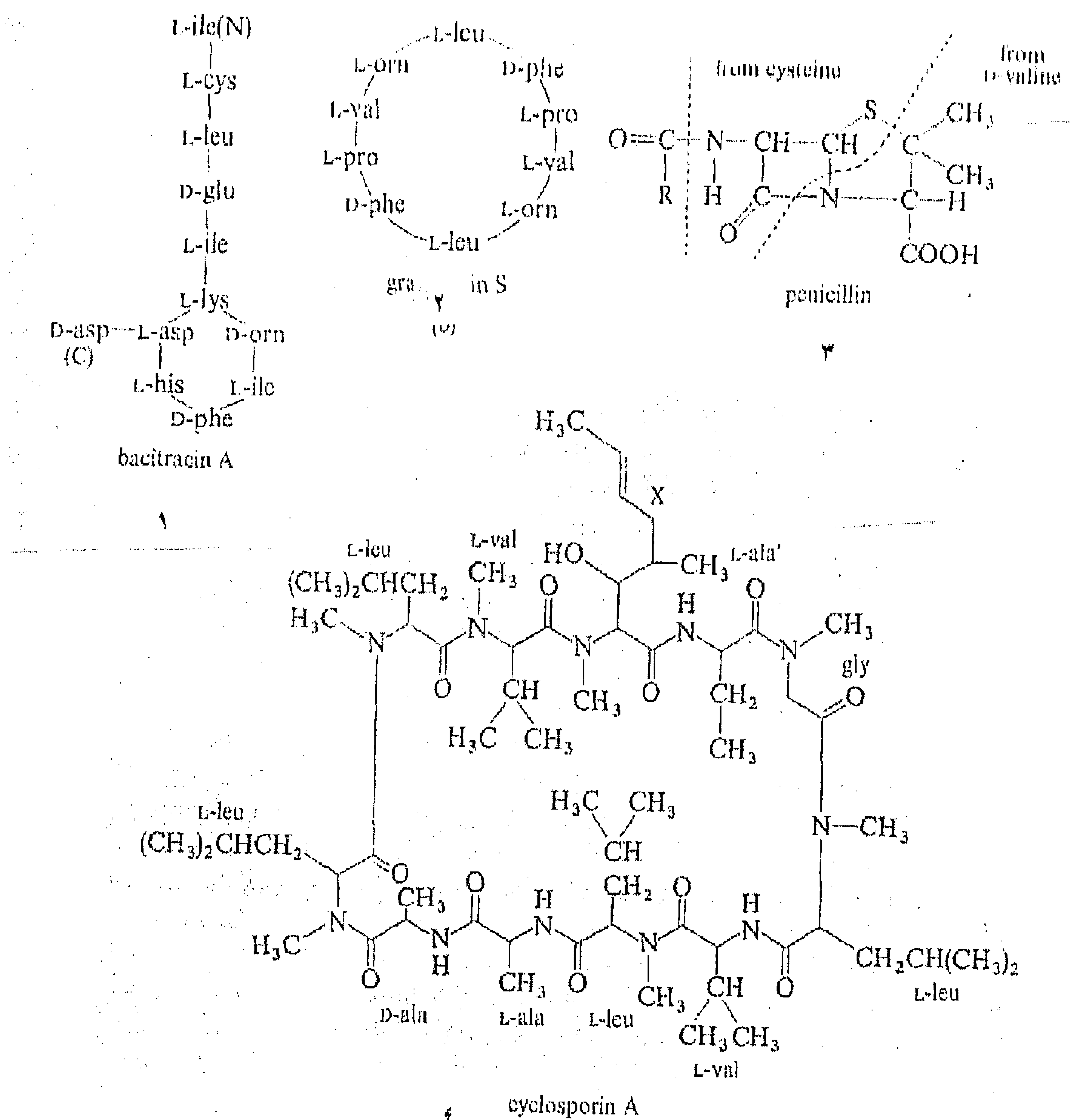
1 5 10
asp—arg—val—tyr—ile—his—pro—phe—his—leu angiotensin I
(weak pressor activity)

1 5
asp—arg—val—tyr—ile—his—pro—phe angiotensin II
(potent pressor activity)



رسم (٥,١٥) ببتيدات هرمونية أخرى

١- أنجيوتنسين I– و II (Angiotensin-I and II) . والانجيوتنسين الثاني منظم لضغط الدم (يرفع ضغط الدم) ومكون من بواقي ثمانية أحماض أمينية . ويصنع من الانجيوتنسين الأول بإزالة حامضيين أمينيين خلال مرور الدم على الرئتين . ومصدر الانجيوتنسين الثاني مولد Angiotensinogen يفرز من الكبد . ويعمل إنزيم الرينين Renin من الكلية علي المولد في الدم لتكوين الثاني ٢–هرمونات من بواقي ٩ أحماض أمينية وجميع الأحماض الأمينية من نوع L مثل اوكسيتوسين Oxytocin من الفص الخلفي للغدة النخامية وينشط انقباض عضلات الرحم . ويحوي جليسين أميد Glycinamide (NH_2-CH_2-$CONH_2$) عند الطرف الكربوني وفاسوبريسين المنظم لحجم البول (Bohinski and Lehninger) .



رسم (٥,١٦) مضادات حيوية ببتيدية

مثل١- باسترسين Bacitracin A من البكتيريا *Bacillus licheniformis*. وهو جزئيا حلقي ويحتوي النوعين من الأحماض الأمينية D و L مثل الأسبارتيك ٢- جراميسيدين Gramacidin S الحلقي وهو ببتيد حلقي من بواقي عشرة أحماض أمينية. وهو أحد المضادات الحيوية من البكتيريا *Bacillus brevis*. ويحتـــوي النوعيـــن من الأحماض الأمينية D و L . لاحظ تواجد الحامض الأميني أورنيثين (L-Orn) ٣-البنسيلين Penicillin من Penicillinum molds ٤- السيكلوسبورين-أ Cyclosporine-A من بعض الفطريات والذي يعمل كمثبط لجهاز المناعة . ويتكون من بواقي ١١ حامض أميني Undecapeptide. ويتواجد D-Ala واحد وشبيه اللانين L-Ala' وحامض أميني X غريب البناء وثمانية من مجموعات الميثيل المرتبطة مع نيتروجين روابط الببتيد (Bohinski).

الفصل السادس

البنـــاء الأول للبروتينـــات

معرفة البناء الأول للبروتينات

يمثل البناء الأول لسلسلة عديد الببتيد الترتيب المستقيم لبواقي الأحماض الأمينية في السلسلة. ويفسر التنوع في الترتيب المستقيم لبواقي الأحماض الأمينية التنوع الهائل لسلاسل عديد الببتيد. ويشمل البناء الأول مجمل الروابط الببتيدية وترتيب ونوع وعدد بواقي الأحماض الأمينية أو السلاسل الجانبية للأحماض الأمينية في سلسلة عديد الببتيد. والبناء الأول هو المحدد لهوية وذاتية الببتيد والمميز له عن ببتيد آخر. وهو يمثل البناء الإلكتروني الذري ثلاثي الأبعاد (الفراغي) الفريد لعديد الببتيد .

وهذا الترتيب المستقيم يحمل كل المعلومات اللازمة لتشكل السلسلة إلى الشكل (البناء) ثلاثي الأبعاد. والذي يعرف تحت ظروف فسيولوجية بالبناء الطبيعي للبروتين. وهو القادر على القيام بدور بيولوجي محدد وفريد .

والترتيب المستقيم محدد وراثيا بترتيب النيوكليوتيدات الرايبوزية اللاأكسجينية المكونة للشفرة الوراثية في الجين (أو الأليل) وبترتيب النيوكليوتيدات الرايبوزية المكونة للكودونات في أل mRNA . وبالتالي فإن الشكل الطبيعي والنشاط البيولوجي لسلاسل عديد الببتيد محدد وراثيا .

وتبدو أهمية البناء الأول لسلاسل عديد الببتيد جليا في العديد من الأمراض الوراثية. والتي سببها طفرات في المادة الوراثية المشفرة لهذه الجزيئات .

وأول من فكر في أهمية البناء الأول في تحديد شكل ووظيفة البروتينات هو العالم سانجر Sanger في نهاية الأربعينات من القرن العشرين . ولقد أمضى عشر

سنوات من العمل الدائم لمعرفة البناء الأول لهرمون الأنسولين. فأول البروتينات التي تم معرفة بنائه الأول هو هرمون الأنسولين Insulin عام 1953. ثم توالت الدراسات في هذا المجال ليصبح عدد البروتينات المعروف بناؤها الأول بالآلاف. وأصبحت عملية معرفة الترتيب Sequence آلية بعد أن كانت يدوية مستهلكة للوقت والجهد.

والاستراتيجية التي اتبعها سانجر في معرفة البناء الأول لهرمون الأنسولين والمتبعة حتى الآن يمكن تلخيصها بالآتي :

1- بعد الحصول على البروتين نقيا , تم إزالة الشكل الطبيعي واختزال روابط السلفايد الثنائية .

2- عزل سلسلتي عديد الببتيد (أو وحدات البناء البروتينية) وتم التعامل مع كل سلسلة على انفراد .

3- قطع كل سلسلة معزولة (أو كل وحدة بناء بروتينية معزولة) بأحد الإنزيمات متخصصة التحليل الداخلي Endopeptidases وذلك بتحليل روابط ببتيدية داخلية عند مواقع محددة . فمثلا التربسين محلل للرابطة الببتيدية ذات مجموعة الكربونيل لأحد الأحماض الأمينية القاعدية . وبهذا يتم إنتاج عدد محدود من القطع الببتيدية القصيرة يمكن معرفة ترتيبها مباشرة.

4- فصل هذه القطع بكروماتوجرافيا الورقة مثلا .

5- معرفة ترتيب وعدد ونوع بواقي الأحماض الأمينية في كل قطعة باستخدام كاشف سانجر. والكاشف متخصص في الارتباط مع مجموعة الأمين- ألفا الحرة الوحيدة للقطعة .

6- إعادة ما سبق باستخدام إنزيم ذي تخصص مختلف عن الإنزيم الأول مثل الكيموتربسين المحلل لروابط الببتيد المكونة من مجموعة الكربونيل لأحد الأحماض الأمينية العطرية. وينتج عن هذا مجموعة جديدة من القطع والتي يتم فصلها ومعرفة ترتيبها من الأحماض الأمينية . وهكذا باستخدام وسائل قطع أخرى .

7- معرفة الترتيب Sequence للسلسلة الأصلية من الترتيبات المشتركة (المتداخلة Over Lapping) لبواقي الأحماض الأمينية بين القطع وذلك بالمقارنة بين القطع المنتجة بطرق مختلفة . فيؤكد تواجد ترتيبات مشتركة بين بعض القطع تواجدها متجاورة . وهكذا يمكن استقراء الترتيب الكامل لعديد الببتيد.

مثال من عديد الببتيد المكون من ثلاثة عشر حامضا أمينيا . والأسهم تبين مكان القطع :

Cys – Ser – Leu – Tyr – Gln – Lys – Glu – Asn – Thr – Ala – Phe – Ile- Gly



ينتج من استخدام إنزيم التربسين القطع التالية :

a.Cys – Ser – Leu – Tyr – Gln – Lys + b.Glu – Asn – Thr – Ala – Phe –Ile – Gly

وينتج من استخدام إنزيم الكيموتربسين القطع التالية :

Cys – Ser – Leu – Tyr – Gln – Lys – Glu – Asn – Thr – Ala – Phe – Ile- Gly

c.Cys – Ser – Leu – Tyr + d.Gln – Lys – Glu – Asn – Thr – Ala-Phe + e. Ile – Gly

ومن الترتيبات المشتركة بين القطع يمكن معرفة الترتيب الكامل .

a.Cys – Ser – Leu – Tyr – Gln – Lys
c.Cys – Ser – Leu – Tyr
d. Gln – Leu – Glu – Asn – Thr
b.Glu- Asn – Thr – Ala – Phe – Ile – Gly
e.Ile – Gly
Cys – Ser – Leu – Tyr – Gln – Lys – Glu – Asn – Thr – Ala – Phe – Ile - Gly

ونوجز أهمية معرفة البناء الأول للبروتينات بالآتي :

1- متطلب إجباري لتوضيح بناء البروتين في المستويات الثلاثة الأخرى.

2- ضروري لفهم آلية عمل البروتينات .

3- معرفة التطور ودرجة القرابة Geneological Relationship بين الأجناس . لقد مكنت مقارنة البناء الأول لبروتين معين من أجناس مختلفة من معرفة درجة القرابة بينها. فمثلا مقارنة البناء الأول لبروتين سيتوكروم ج Cytochrome C من أجناس مختلفة مكن من معرفة درجة القرابة بينها ونشوئها وارتقائها. وبناء على الكم الهائل من المعلومات في هذا المجال تم بناء شجرة القرابة بين الأجناس المختلفة Phylogenic Tree. فلقد مكنت مقارنة البناء الأول لبروتينات متماثلة الوظيفة (من نفس الفرد أو أفراد من نفس الجنس أو أفراد لأجناس مختلفة أو من مراحل تطور مختلفة لنفس الفرد) من فهم التطور بين الأجناس وظهور سلالات جديدة . ودراسات المقارنة هذه أصبحت دراسات مكملة لعلم تصنيف الكائنات الحية.

4- تفسير الاختلاف في تنوع و كفاءة عمل البروتينات متشابهة الوظيفة و/أو البناء . فتعدد الجينات(و/أو الأليلات لنفس الجين) والعائلات الجينية Gene Families والاختلاف في نسخ الجينات وعمليات الإنضاج والترجمة للرسل mRNA's في الخلايا والأفراد والأجناس ومراحل التطور المختلفة هو المسؤول عن هذا التنوع Polymorphism مثل البروتينات الأليلية أو المتنوعة Allelic (or Variants) Proteins. إن معرفة البناء الأول لبروتين قد يكون دليلا لمعرفة البناء الأول لبروتين آخر مشابه له بالوظيفة والبناء (كأن يكون ناتجاً عن تعبير جين أو أليل آخر) نتيجة طفرة في ذلك الجين أو الأليل أو نتيجة تغيير في بنائه بعد عملية الترجمة . فهو يوفر نظرة أعمق في البحث عن الفرق والتشابه بين البروتينات المتماثلة الوظيفة .

فمعرفة التشابه في البروتينات ذات الأشكال المتقاربة إلى حد كبير في الوظيفة هو محصلة معرفة التشابه في البناء الأول للبروتينات . فالعائلات الجينية Gene Families تشفر لصناعة بروتينات متقاربة الشكل والوظيفة. فعائلة جلوبين تشمل العديد من البروتينات ومنها الهيموجلوبين والميوجلوبين. وتشمل عائلة إنزيمات السيرين المحللة للبروتينات معظم الإنزيمات الهاضمة للبروتينات .

ويمكن الكشف عن هذا التغيير البسيط أو الفوارق البسيطة (ولو بحامض أميني واحد) باستخدام كروماتوجرافيا الورقة والحمل الكهربائي الورقي معاً لناتج هضم جزئي Partial Digestion لهذه البروتينات. هذه الطريقة تسمى تقنية بصمة الإصبع Finger Printing أو خرائط الببتيد Peptide Map. فتهاجر القطع المختلفة بسرعات مختلفة عن باقي القطع الأخرى المتشابهة معها Homologous. ويمكن فصل هذه القطع ومعرفة ترتيب الأحماض الأمينية لها.وبالتالي معرفة الفرق بينهما بالتحديد. وطرق الفصل لناتج الهضم الجزئي Partial Digestion التالية تحقق نفس الهدف. ونذكر منها التعادل الكهربائي المركز Isoelectric Focusing والحمل الكهربائي الهلامي SDS-PAGE أو الورقي ثنائي الاتجاه Two Dimensional Gel or Paper.

5- فهم العديد من الأمراض الوراثية : تحديد البناء الأول للبروتينات ذو أهمية طبية وعلمية وبحثية كبيرة . فالعديد من الأمراض الوراثية سببها طفرات تؤدي إلى تغير في البناء الأول للبروتين. ومعرفة هذه الحقيقة أدى إلى اكتشاف طرق تشخيصية Diagnostic Methods هامة لكثير من هذه الأمراض. وفي بعض الحالات وسائل للتخفيف من حدة هذه الأمراض أو حتى علاجها.

6- حث العلماء للبحث وتطوير طرق تحليل أكثر كفاءة وحساسية. فمثلا معرفة البناء الأول لهرمون الأنسولين كان نتيجة عمل عدد من العلماء . ولقد أخذت من سانجر ومجموعته ما يقارب العشر سنوات من العمل المضني. منذ ذلك الوقت تطورت الطرق لتصبح آلية وسريعة وذات كفاءة عالية. فبروتين بحجم الأنسولين يمكن معرفة بناءه الأول خلال أيام مع استخدام لميكروغرام من البروتين بدل 100 غرام.

متطلبات معرفة البناء الأول للبروتين :

1- عزل البروتين نقيا من مصادره الطبيعية بنسبة 100% (متجانس الجزيئات). يتواجد البروتين غالبا في الخلية مع آلاف البروتينات المختلفة في أشكالها وخصائصها الوظيفية والفيزيائية والكيمائية. وهذه الفوارق هي أسس العزل بتقنيات متنوعة وتحقق الهدف المطلوب . ويجب الانتباه إلى أن طرق العزل الكلاسيكية والمستخدمة في مختبرات الكيمياء غير قابلة للتطبيق على العينات البيولوجية وخاصة البروتينات. فمعظمها يشمل معاملات قاسية . والبروتينات حساسة لمثل هذه المعاملات مثل التغير الكبير في درجات الحرارة والحموضة والقطبية والضغط . ولهذا تستخدم طرق اقل قسوة واكثر حساسية وذات اختيارية (متخصصة) وقوة فصل عالية في عزل البروتينات. وهي اصعب المراحل وأكثرها استهلاكا للوقت على الإطلاق .

2- معرفة خصائص البروتين المعزول . ويتطلب هذا عمل الآتي :

أ- معرفة الوزن الجزيئي للبروتين . يتم هذا باستخدام الطرد المركزي العالي والترشيح الهلامي أو SDS-PAGE.

ب- معرفة نوع وكمية المجموعات غير البروتينية Prosthetic Group المتواجدة في البروتينات المرتبطة Conjugated Proteins وفصلها .

ج- عزل وحدات البناء البروتينية Subunits ومعرفة الوزن الجزيئي لكل وحدة في البروتينات ذات البناء الرابع والوحدات المختلفة . ومعرفة نوع وعدد كل منها. وقد يتطلب هذا اختزال روابط السلفايد الثنائية. ويتم معرفة عـــدد ونوع هذه الوحدات من تحليل الأطراف .فكل سلسلة عديد الببتيـــد (إذا لم تكن محورة كيميائيا أو دائرية) ذات مجموعة كربوكسيل- ألفا حرة وذات مجموعة أمين- ألفا حرة .أي تمتلك حامضا أمينيا عند الطرف النيتروجيني وآخر عند الطرف الكربوني. وبالتعرف على هذه الأحماض الأمينية الطرفية يمكن معرفة عدد وحدات البناء في البروتين النقي. فيملك الأنسولين مثلاً كميات متماثلة من الفينيل الانين والجليسين كأحماض أمينية نيتروجينية الطرف. وهذا يعني أنه يتكون من سلسلتين من عديد الببتيد غير متماثلتين .

د- معرفة تكوين كل وحدة بناء بروتينية من الأحماض الأمينية Amino Acid Composition.

3- معرفة ترتيب الأحماض الأمينية Amino Acid Sequence في كل سلسلة ببتيدية (وحدة بناء بروتينية)

4- معرفة نشاط البروتين ووجود طريقة سهلة وعملية لقياس هذا النشاط .ومعرفة تأثير العوامل البيئية المختلفة على نشاط البروتين .فتفقد بعض البروتينات نشاطها لتغير كبير في درجة الحموضة أو درجة القطبية أو القوة الأيونية للمحلول أو درجة الحرارة أو بالتجمد والانصهار المتعاقب للعينة أو باستخدام المنظفات. ويجب أن يؤخذ بالحسبان أيضا أن بعض البروتينات تفقد نشاطها بسرعة كبيرة عند وجودها بتركيزات قليلة أو وجود معادن ثقيلة. وقد يحتوي المستخلص الأولي عوامل مثبطة أو إنزيمات محللة لهذا البروتين. ويفضل استخدام مضادات بكتيرية أو فطرية لمنع التلوث وتغيير مكونات

المستخلص. ولهذا لا بد من وجود وسيلة (كيميائية أو فيزيائية أو بيولوجية) لمراقبة البروتين المراد فصله بعد كل عملية عزل . ويجب التأكد من أن الاسترجاع Recovery (الناتج Yield) للبروتين مقبول لكل خطوة وأن نشاط البروتين النوعي (أو كمية البروتين) يزداد بعد كل خطوة .وهذا يعني انه لا بد من معرفة مسبقة ما أمكن بخصائص البرونين المراد عزله أو قبول نتائج المحاولات الأولية.

مراحل تحديد البناء الأول للبروتين :

العزل Isolation :

عزل البروتين من مصدره الطبيعي.وهناك استراتيجيات متعددة لعزل البروتينات وجميعها تعتمد على محاولات تجريبية "Trial and Error".وهنا سيتم تبني استراتيجية الغاية منها ذكر أكبر عدد ممكن من طرق العزل المتبعة لغايات التدريس. فتتطلب هذه المرحلة عمل الآتي :

1- تحطيم الخلايا :

الحصول على مستخلص خام (أولي) Crude Extract خال من الخلايا Cell Free Extract . ويتم هذا بتحطيم أو تحليل (Lyse =Break Open)غشاء الخلية البلازمي (وجدار الخلية النباتية أو البكتيرية) للحصول على مكونات الخلية "Cell Lysate" . ويتم هذا بوسائل عديدة نذكر منها :

أ- التحليل الأسموزي أو الصدمة الأسموزية Osmotic Shock .ويتم هذا بوضع الخلايا الحيوانية مثلا في وسط مائي قليل الملوحة (أو ماء نقي) . ويدخل الماء إلى الخلية مسببا انفجارها وتكسيراً لغشائها الخلوي . ويستخدم مع الصدمة الأسموزية إنزيم الليسيوزايم Lysozyme (التحليل الأنزيمي) في الخلايا البكتيرية لتحليل الجدار الخلوي من الببتيدوجليكان.

ب- التحليل الميكانيكي. ويتم باستخدام خلاط المطبخ Blender أو مكبس زجاجي يدوي Homogenizer أو بالطحن (الهرس) اليدوي Grinding أو أمواج صوتية Sonification من مولد الموجات الصوتية Sonifier .

ويسمى الناتج Homogenate والعملية Homogenization

2- فصل المستخلص الخلوي إلى اكبر عدد ممكن من الأجزاء :

فصل مكونات الخلية Fractionation إلى أكبر قدر من الأجزاء Fractions مختلفة المحتوى . ويتم الاحتفاظ على الجزء المطلوب . وقد يتم هذا أيضا بوسائل عديدة نذكر منها :

أ- اعتماد الفوارق في الحجم والكتلة (الكثافة)

-الطرد المركزي التفاضلي Differential Centrifugation . يتم عند قوة معينة فصل المستخلص إلى مادة راسبة Pellet ومادة عالقة أو طافية أو ذائبة في المحلول المائي Supernatant . وبتكرار الطرد المركزي بسرعات مختلفة , يستم عزل الجزء المطلوب من مكونات الخلية المختلفة .

- الغربلة Dialysis . تفصل البروتينات كبيرة الحجم عن الجزئيات صغيرة الحجم مثل الأملاح والأيضيات خلال كيس من السولوفان . وهو يسمح بمرور المواد صغيرة الحجم ويعيق مرور المواد كبيرة الحجم. وطريقة أخرى للتخلص من المواد الشائبة صغيرة الحجم هي الترشيح الورقي العادي أو الفوقي Paper Filtration Or Ultra Filtration .

ب-الفصل بالترسيب التفاضلي Fractionation by Differential Precipitation. يتم هذا بتغيير عوامل بيئية بطريقة منظمة بالزيادة أو النقصان المتواصل والمنتظم Linear أو غير المنتظم (المقعر Concave أو المحدب Convex) أوالمتقطع Discontinuous على مراحل Stepwise مثل.

- تغيير درجة الحموضة : يزداد ذوبان البروتينات في الوسط المائي عندما يكون رقم درجة الحموضة أكبر أو أقل من نقطة التعادل الأيوني للبروتين PI. والسبب أن البروتين يكتسب صافي شحنة موجبة أو سالبة والتي تعمل كقوى منفرة لتجمع الجزيئات . ويكون البروتين في أقل درجة من الإذابة عند وجوده في محلول درجة حموضته تساوي أل PI للبروتين .والسبب هو غياب الشحنات . وهكذا يؤدي تغيير درجة الحموضة بطريقة منظمة إلى ترسيب متعاقب للبروتينات حسب الاختلاف في نقطة التعادل الأيوني لها.

- تغيير القوة الأيونية . تتم التجزئة بالقوة الأيونية بتغييرمنظم لتركيز الأملاح الطاردةSalt Out Fractionation . وتختلف البروتينات بدرجة اتحادها مع الماء (تميئها). ويعتمد ذوبان البروتينات في الماء إلى حد كبير على تركيز الأملاح المنافسة للبروتين للاتحاد مع الماء. فوجود أملاح بتركيز يمنع تميؤ البروتين، يساعد على طرده من الماء ورسوبه Salt Out. وأهم الأملاح المستخدمة في هذا المجال هو كبريتات الأمونيوم$(NH_4)_2SO_4$.وبالتغيير المنظم لتركيزه يمكن فصل مكونات العينة من البروتينات لاختلاف درجة قطبيتها .

- تغيير درجة قطبية المحلول : تختلف البروتينات بدرجة قطبيتها . ويؤدي إضافة مذيبات عضوية مختلطة مع الماء إلى رسوب البروتينات عالية القطبية دون أن يؤثر على بنائها ونشاطها.

واضح مما سبق أهمية الأخذ بعين الاعتبار طبيعة البروتين المراد فصله ودرجة ثباته وتحمله للتغيرات البيئية وهدف العزل حتى لا يتم فقدان النشاط Denaturation. وكما يجب العمل عند درجات حرارة متدنية حيث أن معظم البروتينات اكثر ثباتا" وأقل عرضة للتغير . هذا مع العلم أن بعض البروتينات تتأثر بالبرودة Cold-Labile.

3- التنقية Purification

تنقية البروتين Purification من الشوائب .ويتم هذا باستخدام تقنيات متنوعة .ولقد تم استعراض هذه الطرق بالتفصيل في الكتاب الأول بعنوان مفاهيم أساسية وعمليات حسابية.

وتقسم هذه الطرق اعتمادا على الاختلاف في الخواص الكيميائية-الفيزيائية المسببة للفصل بين البروتينات . ونذكر منها الآتي :

1- الفصل معتمد الاختلاف في الحجم أو الوزن الجزيئي (الكتلة أو الكثافة) للبروتينات وتشمل الطرق التالية : أ-كروماتوجرافيا الترشيح الهلامي Gel-Filtration . ب-الطرد المركزي الفوقي Ultra Centrifugation .

2- الفصل معتمد الاختلاف في الخواص الحامضية-القاعدية للبروتينات أو نقطة التعادل الكهربائي (pI) . والذي يبدي تأثيره على نوع وعدد صافي الشحنة لكل جزيء عند رقم حموضة معين .ونذكر منها :

أ- كروماتوجرافيا التبادل الأيوني Ion Exchange . تختلف البروتينات بدرجة ارتباطها مع المبادل الأيوني لاختلافها في نقطة التعادل الأيوني "pI" . وتفصل البروتينات خلال عمود الكروماتجرافيا الممتلىء بمادة خاملة مشحونة. واختلاف التجاذب (أو التنافر الكهربائي) بين البروتينات ومادة المبادل الأيوني سيؤدي إلى اختلاف في الزمن اللازم لغسلها من العمود عند درجة حموضة معينة.

ب- الحمل الكهربائي Electrophoresis. تنقل المواد المشحونة (الأيونات) عند وضعها في حقل كهربائي بين القطبين لتوصيل التيار الكهربائي. ويعتمد اتجاه هجرتها على مقدار ونوع الشحنة المحمولة على البروتين. وتعتمد سرعة هجرتها على النسبة بين الشحنة والكتلة. ومن أمثلة

الحمل الكهربائي تلك التي تتم علـــى عديـــد أكريـــل الأميـــد الهلامـــي Polyacrylamide Gel Electrophoresis PAGE أو على النشا أو علـــى الأجاروز. وأشهرها PAGE بوجـــود مـــادة أل SDS ويســـمى SDS-PAGE.

ج- كروماتوجرافيا التعادل الكهربائي المركز Isoelectric Focusing.

3- الفصل معتمد الاختلاف في قوة الارتباط (المحبة). تؤدي الفـــوارق فـــي قـــوة الارتباط بين مواد الوسط المتحرك التي تحوي المادة المـــراد عزلها والوســـط غيـــر المتحرك Resin or Matrix إلى الفصل الجيـــد. ومـــن أمثلته النوع غيـــر المتخصص ويعـــرف بكـــروماتوجرافيا الادمصـــاص Chromatography Adsorption. وتشارك فيه غالبا قـــوى ضـــعيفة غيـــر إلكترونية عامة.

والنـــــوع المـــتـــــخصص و يـــعـــــرف بكـــــروماتوجرافيا المحبـــة Affinity Chromatography . وتميـــزه الخصوصيـــة (الاختيارية) العالية للوسط الثابت نحو المادة المراد فصلها في الوسط المتحرك. فيمكن الحصول على بروتين نقي بخطوة واحدة.

ويتـــم هذا بربط مادة خاصة تدعى الرابط Ligand إلى مـــادة خاملـــة (رزن Resin) خلال ذراع طويل . ويمرر المستخلص مثلا Crude Extract خلال عمود يحوي الرابط الثابت. ويميز الرابط البروتين المراد فصله فقط ويرتبط به. وهكذا يعاق غسله من العمود . بينما تغسل باقي البروتينات غير المرتبطة .ويعـــاد استرجاع البروتين المرتبط المطلوب بإضعاف الارتباط مع الرابط بطرق متنوعة. وقد يكون الرابط مادة مشابهة لمادة تفاعل إنزيم معين أو هرمون أو جسم غريـــب Antigen وذلك لعزل الإنزيم أوالمستقبل للهرمون أو الجسم المضاد للجسم الغريب على التوالي .

وأدت الحاجة وشركات التصنيع والإبداع العلمي إلى تنوع كبير في هذه الطرق . فتوجد طرق تكشف عن وجود وكمية البروتين دون الحاجة لعزله من مصدره.

وخصوصية الارتباط بين الأجسام المضادة والجسم الغريب المحفز على تصنيعه أدى إلى ابتكار طرق متنوعة ومتطورة وذات اختيارية عالية نذكر منها :

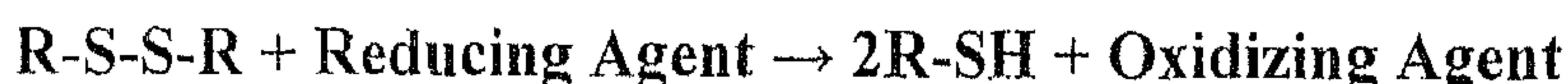
طريقة المناعة المشعة RIA . ويتم الارتباط بين الجسم المضاد المثبت إلى مادة خاملة بروابط إلكترونية قوية وبين الجسم الغريب المشع . ثم تضاف العينة المراد معرفة كمية الجسم الغريب فيها إلى الخليط السابق. ويرتبط فقط الجسم الغريب غير المشع من بين آلاف المواد. وبقدر تركيز الجسم الغريب غير المشع في العينة سيتم طرد كمية محدودة من الجسم الغريب المشع وذلك للتنافس في الارتباط بينهما. ويمكن قياس كمية الجسم الغريب المطرود المشع بسهولة. وتتناسب كمية المادة المشعة المحررة مع تركيز المادة غير المشعة في العينة .

التعرف على عدد ومواقع روابط السلفايد .

يتطلب هذا معاملة البروتين بمعاملات مختلفة نذكر منها:

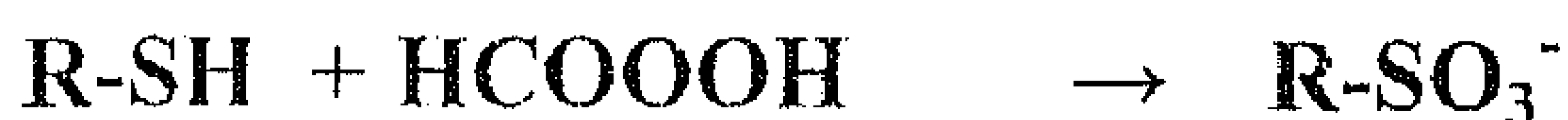
أ- إزالة شكل البروتين الطبيعي : الأكثر كفاءة واستعمالا هو اليوريا أو هيدروكلوريد الجوانيدين.

ب- اختزال روابط السلفايد الثنائية إن وجدت بين وحدات البناء : يتم هذا باستخدام عوامل مختزلة مثل كاشف كليلاند Dithiothreitol ($SH-CH_2-CHOH - CHOH CH_2 -SH$) أو بيتا ميركبتو إيثانول B-Mercapto Ethanol ($OH-CH_2-CH_2-SH$) .


R-S-S-R + Reducing Agent → 2R-SH + Oxidizing Agent

ج- منع إعادة الأكسدة الذاتية :تمنع مجموعات الثيول من التأكسد بتحويرها كيمائيا. ويتم هذا بمعاملتها بالمواد التالية:

1. الأكسدة بحامض الفورميك الفوقي Performic H-C-O-O-OH(H_2CO_3). هذا الحامض يختلف عن حامض الكربونيك H_2CO_3 . ويحول مجموعات الثيول SH- في السيستيين Cysteine ومجموعات السلفايد الثنائية(S-S) في السيستاين Cystine إلى مجموعات الكبريتات منتجا حامض السستييك Cysteic سالب الشحنة .



$$R\text{-}SH + HCOOOH \rightarrow R\text{-}SO_3^-$$

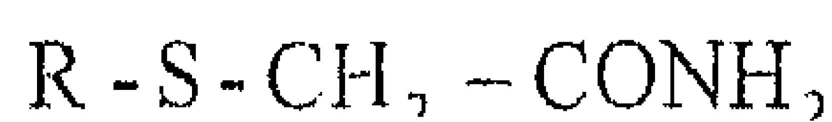


$$R\text{-}S\text{-}S\text{-}R + HCOOOH \rightarrow 2R\text{-}SO_3^-$$

ويؤكسد حامض الفورميك الفوقي جميع ذرات الكبريت (الثيول SH والسلفايد S-S) إلى مجموعة الكبريتات السالبة . ولكن استخدامه يحطم الحامض الأميني التربتوفان " Trp " ويحول المثيونين " Met " إلى المشتق السلفوني (Sulfon , S=O). وهذا يعيق أحد وسائل القطع . وهي استخدام بروميد السيانيوجين لمثل هذه العينة .

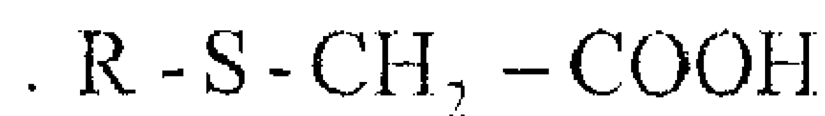
2. الألكلة Alkylation . يتم هذا بتفاعل مجموعات الكبريت المختزلة مع مواد تضيف مجموعة الكيل إلى ذرة الكبريت في وسط حامضي. وتكون جميعها مشتقات لحامض السيستيين ومنها :

أ-خلات الأميد اليودي Iodoacetamide $ICH_2\text{-}CONH_2$ مكونا المشتق كربوكسي أميد ميثيل السيستينيل Amidocarboxy Methyl Cystienyl.

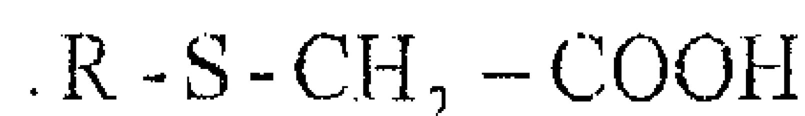


$$R\text{-}S\text{-}CH_2-CONH_2$$

ب-حامض الخليك اليودي Iodoacetic acid $ICH_2\text{-}COOH$ مكونا المشتق كربوكسي ميثيل السيستينيل Carboxy Methyl Cystienyl.


$R\text{-}S\text{-}CH_2-COOH$.

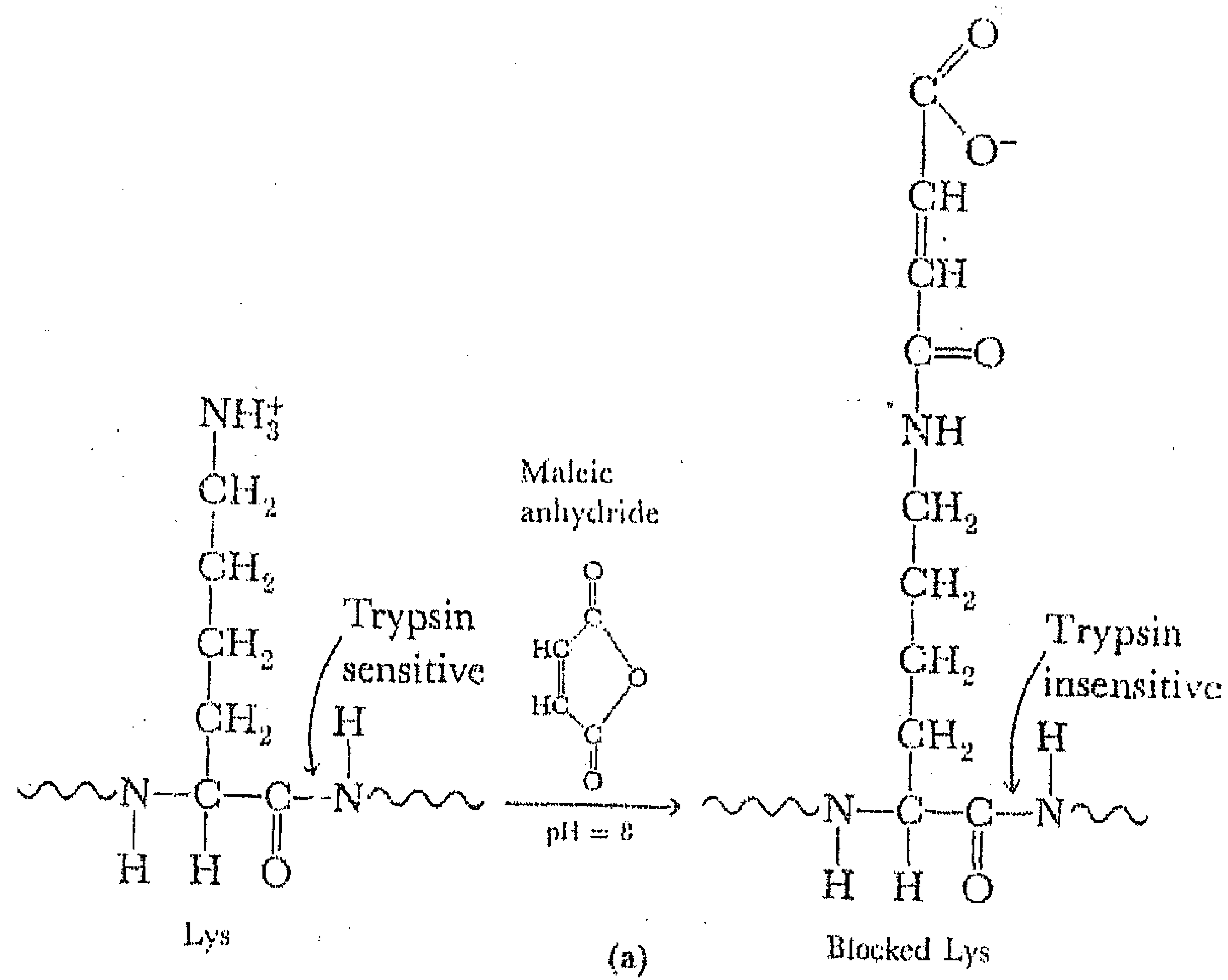
ج- أنهيدريد حامض الخليك Acetic Anhydride $CH_3\text{-}COOOC\text{-}CH_3$ مكونا المشتق كربوكسي ميثيل السيستينيل Carboxy Methyl Cystienyl.

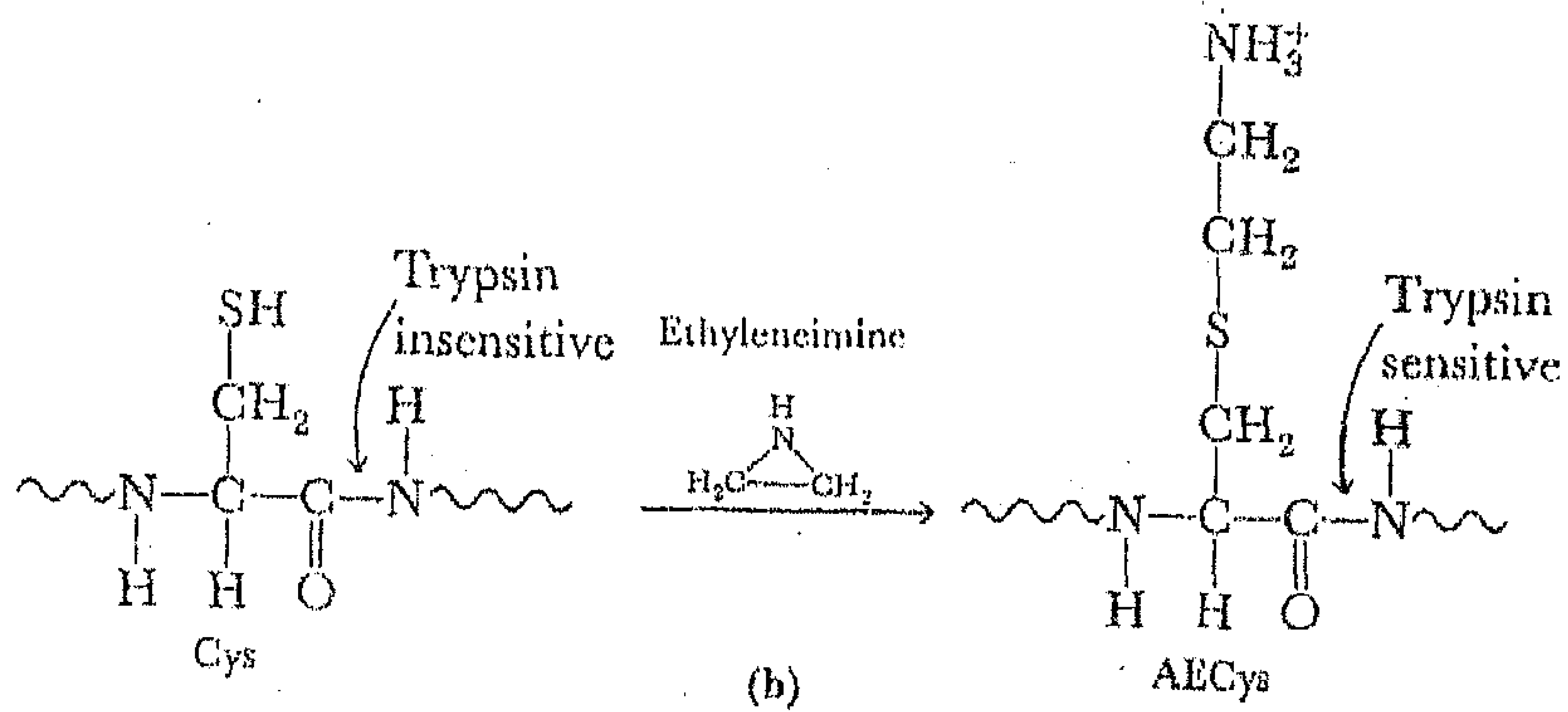

$R\text{-}S\text{-}CH_2-COOH$.

د- إمين الايثيلين Imine Ethylene مكونا المشتق أمينو ايثيل السيستينيل Aminoethyl Cystienyl.


$R\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}CH_2-NH_3^+$.

ويميز الأخير كأحد بواقي الأحماض الأمينية القاعدية . وبالتالي يميز كموقع قطع لإنزيم التربسين .





رسم (٦،١) تفاعل بواقي الأحماض الأمينية في عديد الببتيد مع

١-انهيدرايد المااليك Anhydride Maleic ٢- ايثيلين الامين Ethyleneimine . الأول يفقد مواقــع القطــع للتربسين بعد بواقي الليسين المحورة. والثاني ينتج موقع قطع جديد بعد بواقي السيستيين المحورة .

معرفة عدد ذرات الكبريت

يتم هذا بالتحليل الكمي لذرات الكبريت .فيتم تحديد عـــدد ذرات الكبريـــت المختزلة (الثيول R-SH) والمؤكسدة (السلفايد الثنـــائي R-S-S-R) باســـتخدام كاشف إلمان Ellman's Reagent . ويتفاعل هذا الكاشف مع مجموعات الكبريـــت المختزلة (الثيول) فقط منتجا مادة ملونة ذات امتصاص أقصى للطول المـــوجي 412 نانوميتر. وبمعرفة رقم الامتصاص المولي للمادة الملونة الناتجة أو بوجـــود منحنى قياسي يبين العلاقة بين التركيز للمادة الملونة والامتصاص , يمكن معرفـــة كمية وعدد مجموعات الكبريت المختزلة في كمية معلومة مـــن البـــروتين تحـــت الدراسة . وبإعادة الاختبار بعد الاختزال لنفس الكمية من العينة , يتم معرفة العدد الكلي لذرات الكبريت. ويعني زيادة الامتصاص للضوء ذو الطول المـــوجي 412 وجود روابط السلفايد الثنائية . ويمثل الفرق بينهما عدد ذرات الكبريت المؤكســـدة (S-S) . ويمثل نصف الفرق عدد مجموعات السلفايد في البروتين .

مثـــــال: أعطت معاملة 1 ملغم بروتين(الـــوزن الجزيئـــي لـــه 1000 دالتون) بكاشف إلمان قيمة امتصاص للطول الموجي 412 يساوي 0.2 وحـــدة بغياب العامل المختزل و 0.5 بوجود العامل المختزل في خليط تفاعل حجمه 10 مليلتر . احسب عدد كل من مجموعات الثيول والسلفايد في البروتين؟ علما بان رقم الامتصاص المولي للمادة الملونة هو 500 عند نفس الطول الموجي ؟

عـــدد المـــولات المستخدمـــة من العينة: الوزن (10^{-3}غم) ÷ الوزن الجزيئي(1000 غم/مول)=10^{-6}مول. وتساوي واحد ميكرومول.

عدد مولات مجموعات الثيول يقدر كالآتي :

10^{-6} ميكرومولر من المادة الملونة تعطي 500 وحدة امتصاص

؟ من المادة الملونة تعطي 0.2 وحدة امتصاص

تركيز المادة الملونة في خليط التفاعل يساوي $4x10^{-2} = 500 \div 0.2x10^{-6}$ ميكرومولر . وهو يساوي تركيز مجموعات الثيول المختزلة في خليط التفاعل . وكمية مجموعات الثيول في خليط التفاعل (10 مللتر) تساوي

$4x10^{-2}$ x 10^{-2} = 4 ميكرومول

وهذا يعني أن هناك 4 ميكرومول ثيول لكل واحد ميكرومول بروتين .ويعني أيضا أن هناك 4 مجموعات ثيول (4 مول)لكل جزيء (مول) من البروتين. وبنفس المنطق تحسب عدد مجموعات الثيول الكلية بعد الاختزال وتساوي 10 ميكرومول ثيول لكل ميكرومول بروتين . إذن عدد مجموعات السلفايد هو 3 مولات لكل مول بروتين .

معرفة مواقع مجموعات الكبريت :

ويتم هذا باتباع الخطوات التالية :

1- يتم القطع لعديد الببتيد باستخدام أحد إنزيمات القطع الداخلي Endopeptidases للحصول على اكبر عدد ممكن من القطع.

2- تفصل هذه القطع بالحمل الكهربائي ثنائي الاتجاه Diagonal عند رقم حموضة معين . ويتم الفصل في أحد الاتجاهات .ويتم وضع العينة على أحد جوانب الورقة أو الهلام أو في الوسط. وستتحرك القطع موجبة الشحنة نحو الكاثود (القطب السالب) وتلك سالبة الشحنة نحو الأنود

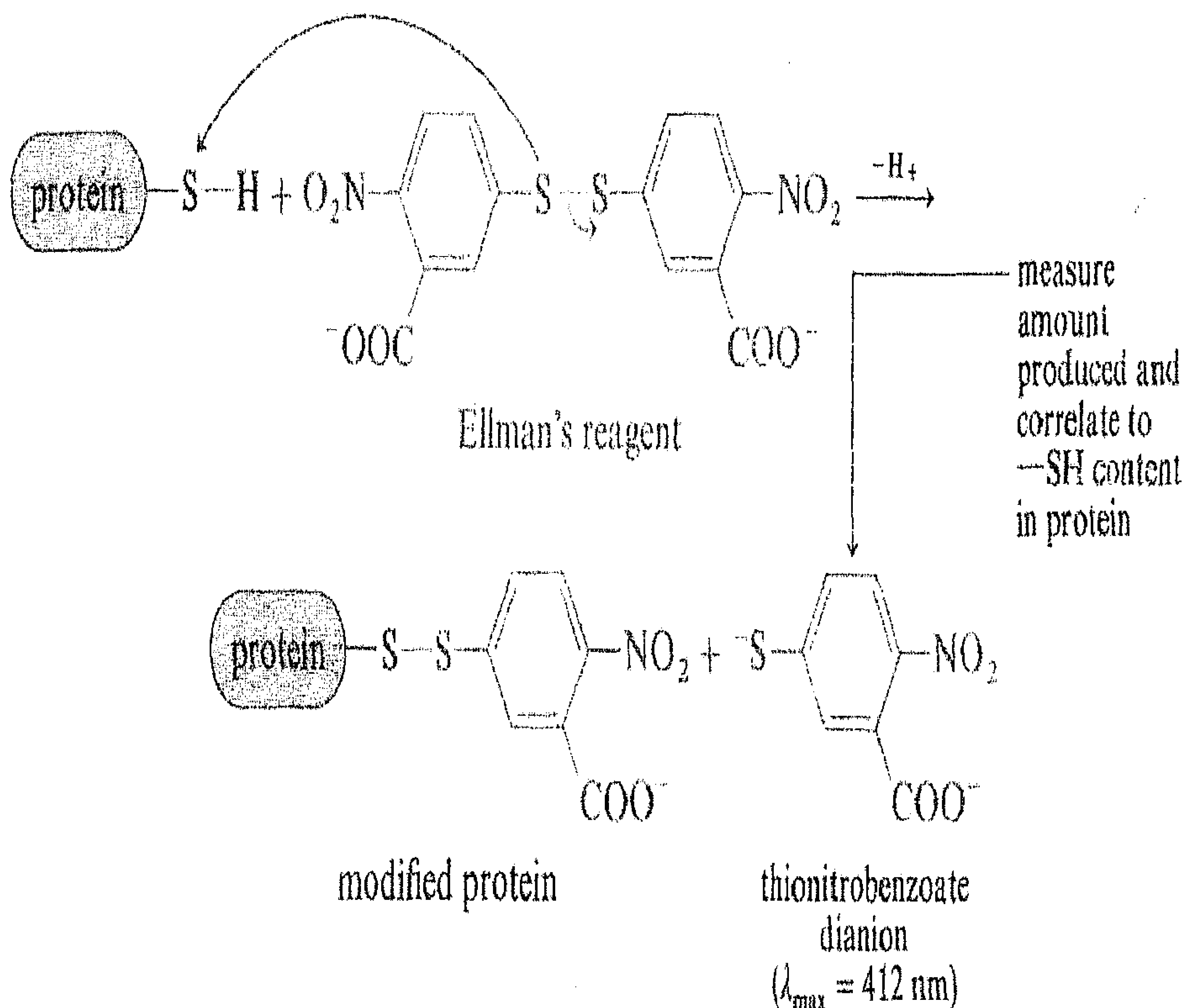
(القطب الموجب) وبسرعات متباينة بتباين النسب بين الشحنة والكتلـــــة لكـل قطعة.

3- بعد الفصل يعامل الكروماتوجرام (ناتج الفصل على الوسط الداعم) ببخـار حامض الفورميك الفوقي لأكسدة مجموعات الثيول والسـلفايد المتعادلـة إلى مجموعات الكبريتات ($-SO_3^-$) السالبة .

4- يتم الفصل بطريقة الحمل الكهربائي بعد إدارة الكرومـاتوجرام (الوسـط الداعم) بمقدار 90° درجة عند نفس درجة الحموضة.

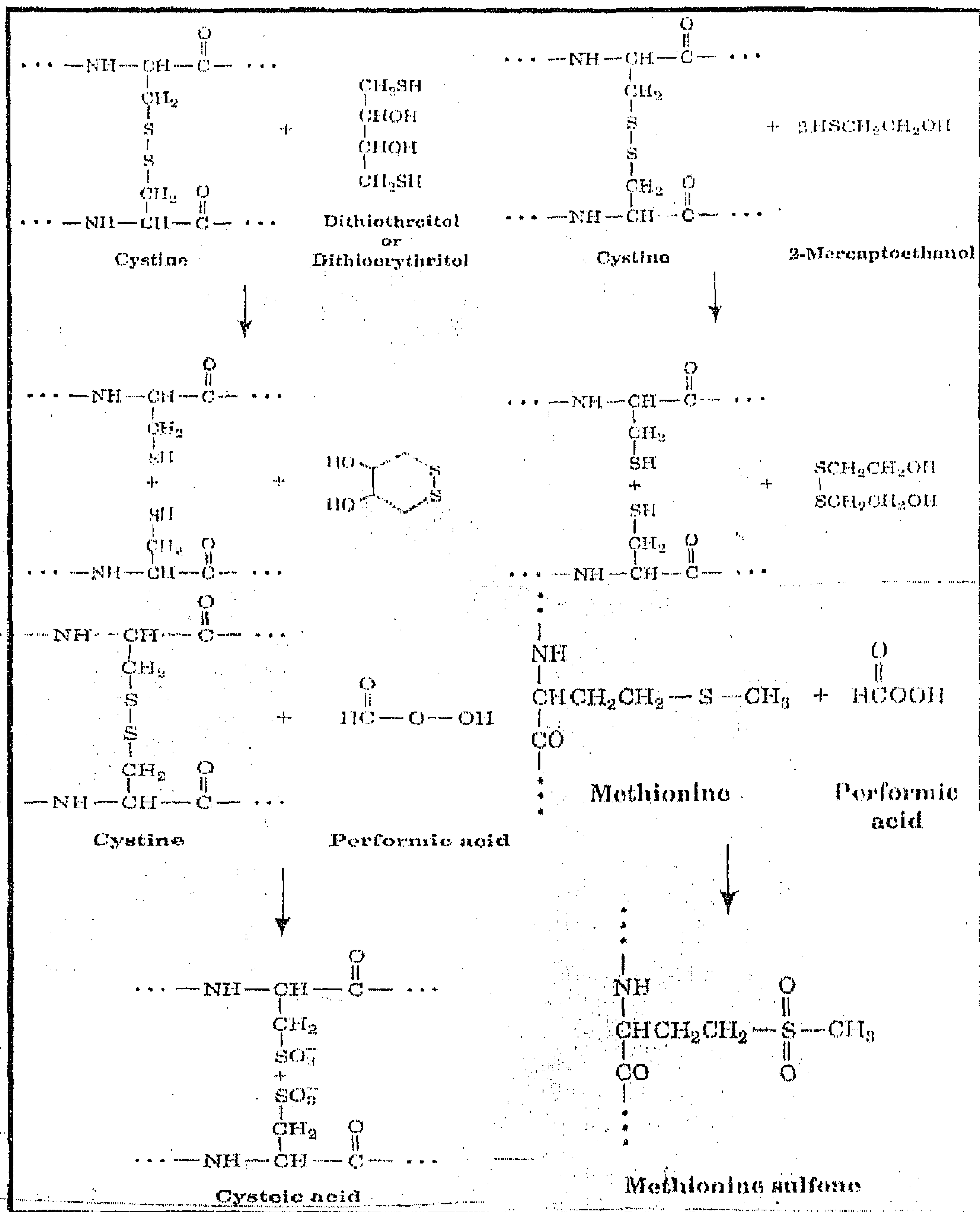
والمفروض أن تبقى سرعة الحركة (الهجرة) للقطع متماثلة باستثناء تلـك القطع التي اكتسبت شحنة سالبة جديدة. ولهذا سيتغير نمط الهجرة فقط لتلك القطـع التي تمتلك مجموعة الكبريتات. ولن تتغير سرعة الهجرة لتلـك القطـع التـي لا تحوي الكبريت. فالقطع موجبة الشحنة ستصبح اقل بشحنة موجبة واحدة . وهـذا يعني نقصا في معدل هجرتها نحو القطب السالب. والقطع سالبة الشحنة ستصبح أكثر بشحنة سالبة واحدة. وهذا يعني زيادة في معـدل هجرتهـا نحـو القطـب الموجب. وظهور حزمتين بدل حزمة يعني أن رابطة السلفايد الثنائية تربط قطعتين معا . ويمكن معرفة موقعها في عديد الببتيد الأصلي بمقارنة الترتيب لهذه القطـع مع الترتيب لقطع أخرى تم الحصول عليها بطرق أخرى. وتفصـل هـذه القطـع لمعرفة بنائها الأول وبالتالي مواقع ذرات الكبريت في البروتين الأصلي.

ويمكن معرفة إذا كانت روابط السلفايد الثنائية تتواجد بين وحـدات البنـاء البروتينية أو في نفس السلسلة الببتيدية, وذلك باتباع استراتيجيات متنوعة كاستخدام الترشيح الهلامي أو الحمل الكهربائي للبروتين قبل وبعد عملية الاختزال .



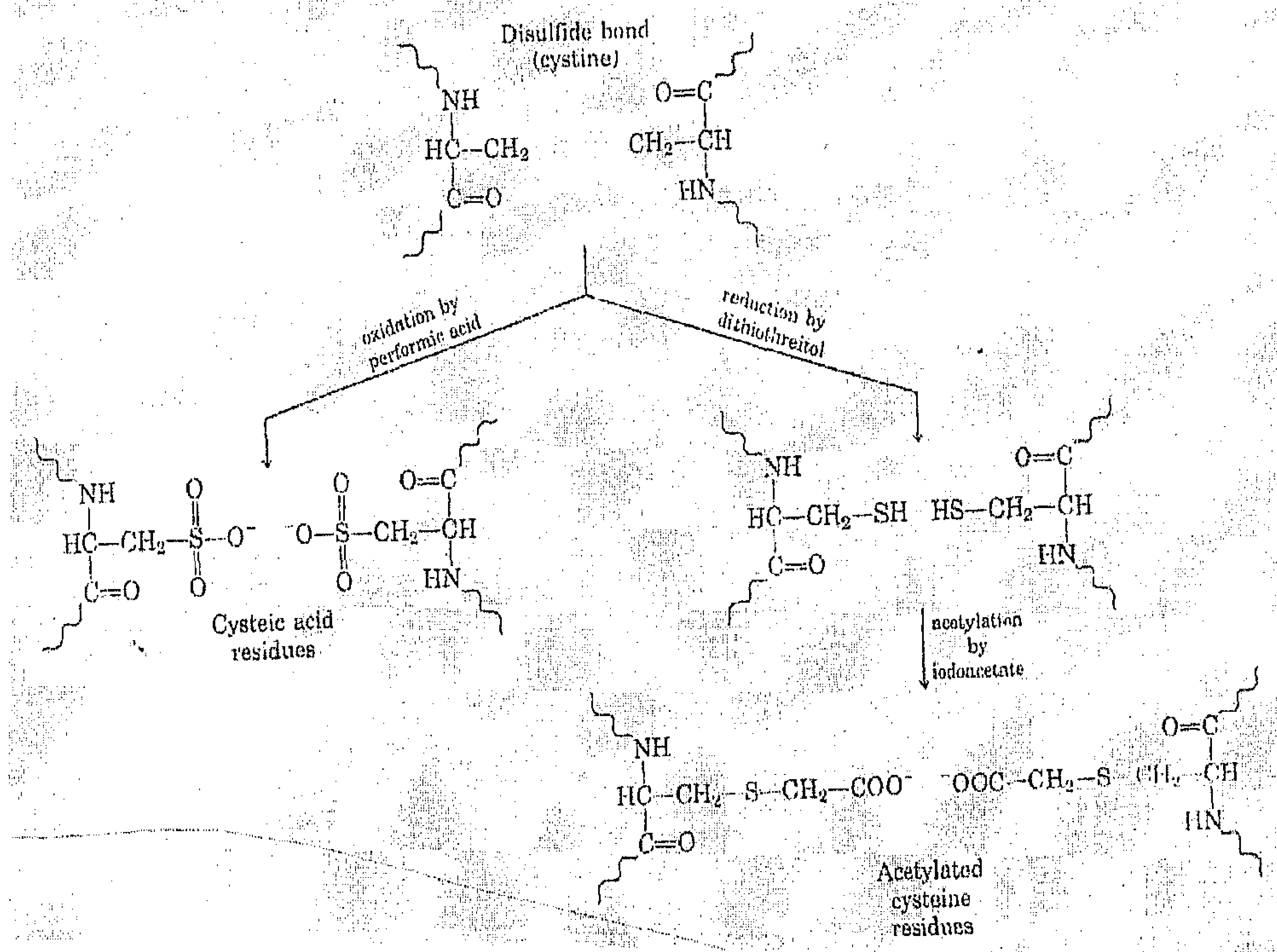
رسم (٦،٢) معرفة عدد ذرات الكبريت بكاشف المان **Ellman's Reagent** .

يتفاعل كاشف إلمان Ellman's Reagent مع مجموعات الثيول فقط مكونا نـــاتج Thionitrobezoate Dianion ذو امتصاص أقــصى للطــول المــوجي ٤١٢ نــانومتر بالإضــافة للبــروتين المحــور Modified protein. والامتصـــاص Absorption المقاس لهذا الطول الموجي يتناسب طردا مع عدد مجموعات الثيول في البروتيـــن (Bohinski). .



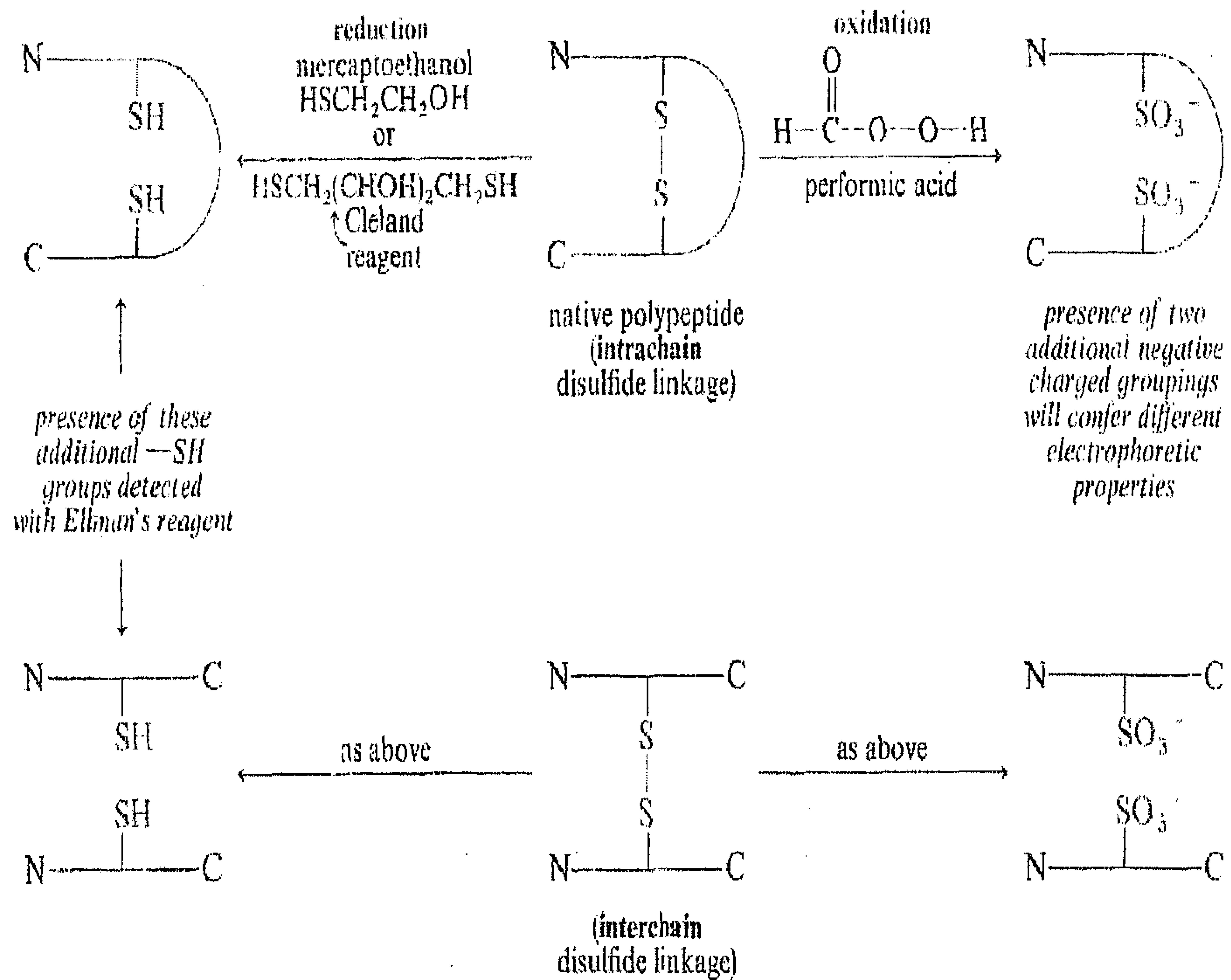
رسم (٦،٣) ١- اختزال السلفايد الثنائية بعوامل مختزلة مثل

أ- ميركبتو ايثانول 2-Mercabtoethanol (بيتا -ميركبتو ايثانول β -Mercabtoethanol) أو ب-كاشف كليلاند Dithioerythritol or Dithiothreitol (Cleland 's Reagent) إلى مجموعات الثيول. ٢ - أكسدة ذرات الكبريت في كل من أ-مجموعات الثيول ب- السلفايد الثنائية بحامض البيرفورميك إلى مجموعات الكبريتات SO_3^- السالبة . ويتكون حامض السيستيك Cysteic Acid الثابت تحت جميع الظروف. ومن سلبيات هذا الكاشف أكسدة التربتوفان وتحول المثيونين الى سلفون المثيونين Methionine Sulfone .وهذا يمنع استخدام السيانوجين بروميد لعينة تم معاملتها بهذا الكاشف .مبين تفاعل السلفايد في السيستاين Cystine مع حامض البيرفورميك (Lehninger and Voet).



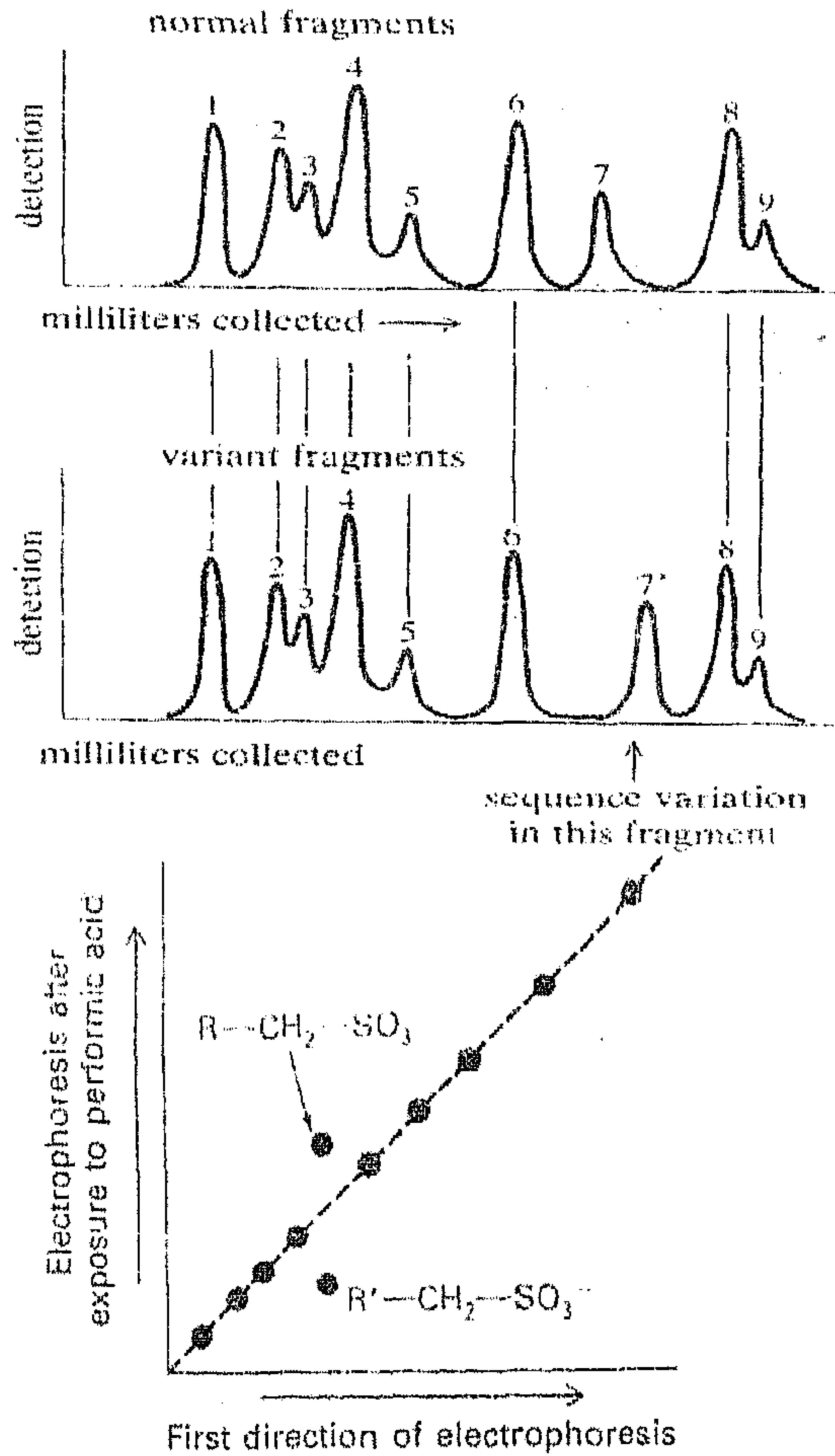
رسم (٦,٤) طريقتين لكسر روابط السلفايد الثنائية

وهما الأكسدة والاختزال . وطريقة الاختزال يجب أن يتبعها تفاعل مجموعات الثيول بكاشف مثل خلات اليود يمنـع أكسدتها ثانية . (Voet and Lehninger).



رسم (٦,٥) ١-معرفة عدد روابط السلفايد الثنائية وعدد مجموعات الثيول في البروتينات

يقدر عدد مجموعات الثيول بكاشف إلمان Ellman's Reagent قبل الاختزال (غير مبين هنا) .
ويقدر عدد مجموعات الثيول الكلي بعد الاختزال لروابط السلفايد الثنائية- S-S - إلى مجموعات الثيول SH - .
والفرق بينهما يمثل ضعف عدد روابط السلفايد الثنائية.



رسم (٦،٦) معرفة مواقع ذرات الكبريت

الأكسدة لذرات الكبريت بحامض البيرفورميك Performic Acid إلى مجموعات الكبريتات سالبة الشحنة SO_3^- . وتميز هذه أ- بالحمل الكهربائي مزدوج الاتجاه Diagonal Electrophoresis لهجرتها العالية نحو القطب الموجب Anode . ويتم الفصل بعد القطع لعديد الببتيد في مسرب واحد في أحد الاتجاهات (ألأفقي) قبل المعاملة بالكاشف . وبعدها تعامل القطع بالكاشف . وتفصل في اتجاه متعامد مع الأول . ويعني ظهور حزمتين أن روابط السلفايد بين سلسلتين Inter Chain Disulfide Bonds .ويعني ظهور حزمة واحدة أن روابط السلفايد متواجدة في نفس السلسلة Intra Chain Disulfide Bonds . ب- بكروماتوجرافيا الغربلة Molecular Sieve Chromatography . يمكن التعرف على القطعة التي يتواجد فيها ذرات الكبريت من مقارنة نمط الغسل للقطع المختلفة تم معاملتها بالكاشف مع تلك التي لم تعامل بالكاشف . في هذا المثال قطعة واحدة تم تمييزها وهي رقم ٧ . (Bohinski and Stryer) .

معرفة التكوين الكيميائي لعديد الببتيد من الأحماض الأمينية .

يتم التعرف على التكوين الكيميائي بعدة طرق نوجزها بالآتي :

1- التحليل القاعدي :

يتم تحليل الروابط الببتيدية في وسط قاعدي (بوجود 2-4 مولر من هيدروكسيد الصوديوم) عند درجة حرارة 100 مئوية في مدة 4-8 ساعات. إلا أن هذه الطريقة أكثر سلبية من التحليل بالطرق الأخرى . فيتحطم السستيين والسيرين والثريونين والآرجنين. ويتم إزالة لمجموعة الأمين. ويتكون الخليط الراسيمي ولو جزئيا لبعض الأحماض الأمينية . ولهذا تستخدم هذه الطريقة فقط لمعرفة كمية الحامض الأميني تربتوفان.

2- التحليل الإنزيمي :

لعدم وجود إنزيم منفرد قادر على تحليل جميع الروابط الببتيدية، تتطلب هذه الطريقة استخدام خليط من الإنزيمات المحللة للروابط الببتيدية في البروتينات (البروتينيزز Proteinases).

وغالبا يستخدم لهذه الغاية خليط إنزيمات الببتيديزز Peptidases (Proteases) من *Streptomyces griseus*. ويجب أن لا تزيد كمية الإنزيمات المستخدمة عن 1% من كمية البروتين المطلوب تحليله. فقد تلوث الإنزيمات المستخدمة العينة بنواتج تحلل الإنزيمات نفسها لتصبح مصدرا للخطأ. وتستخدم هذه الطريقة لمعرفة كمية الأسبارجين والجلوتامين والتربتوفان لكونها تتحطم بالطرق الكيمائية القياسية.

3-التحليل الحامضي:

يعتبر التحليل الحامضي أفضل الطرق المتاحة .ويتم التعرف على مكونات عديد الببتيد من الأحماض الأمينية في وسط مفرغ من الهواء ووجود غاز النيتروجين وحامض الهيدروكلوريك بتركيز 6 مولر عند درجة حرارة 110° مئوية لمدة 24-112 ساعة حسب طبيعة بناء البروتين . ويقلل غياب أكسجين الهواء من تأكسد بعض الأحماض الأمينية .

وهذه الطريقة لها سلبيات نذكر منها :

1- تحطيم مجموعة الاندول Indole للحامض الأميني تربتوفان .وتعرف كمية التربتوفان بالطرق آنفة الذكر أو بطرق خاصة . مثل معاملة الببتيد بكاشف خاص 2-OH,5-NO_2,Benzyl Bromide بوجود 10 مولر يوريا عند رقم حموضة 2.7 لتكوين لون اصفر ماص للضوء ذي الطول الموجي 410 نانوميتر .

2- تتحلل روابط الأميد في الأحماض الأمينية جلوتامين وأسبارجين إلى أمونيا ومجموعة الكربوكسيل لتصبح الأحماض الأمينية جلوتاميك وأسبارتيك على التوالي .

ولهذا تقدر هذه الأحماض الأمينية بطرق أخرى كيميائية أو إنزيمية.

ويتم في التحليل الحامضي تحليل جميع الروابط الببتيدية في عديد الببتيد. وتحرر جميع الأحماض الأمينية لتصبح في خليط من مكوناته من هذه الأحماض Hydrolyzate. ويتم الفصل والتعرف على أنواع وكميات الأحماض الأمينية في هذا الخليط باستخدام محلل الأحماض الأمينية الآلي Automated Amino Acid Analyzer . ولأغراض التدريس سيتم استعراض المراحل المختلفة لهذه الطريقة .

فصل الأحماض الأمينية

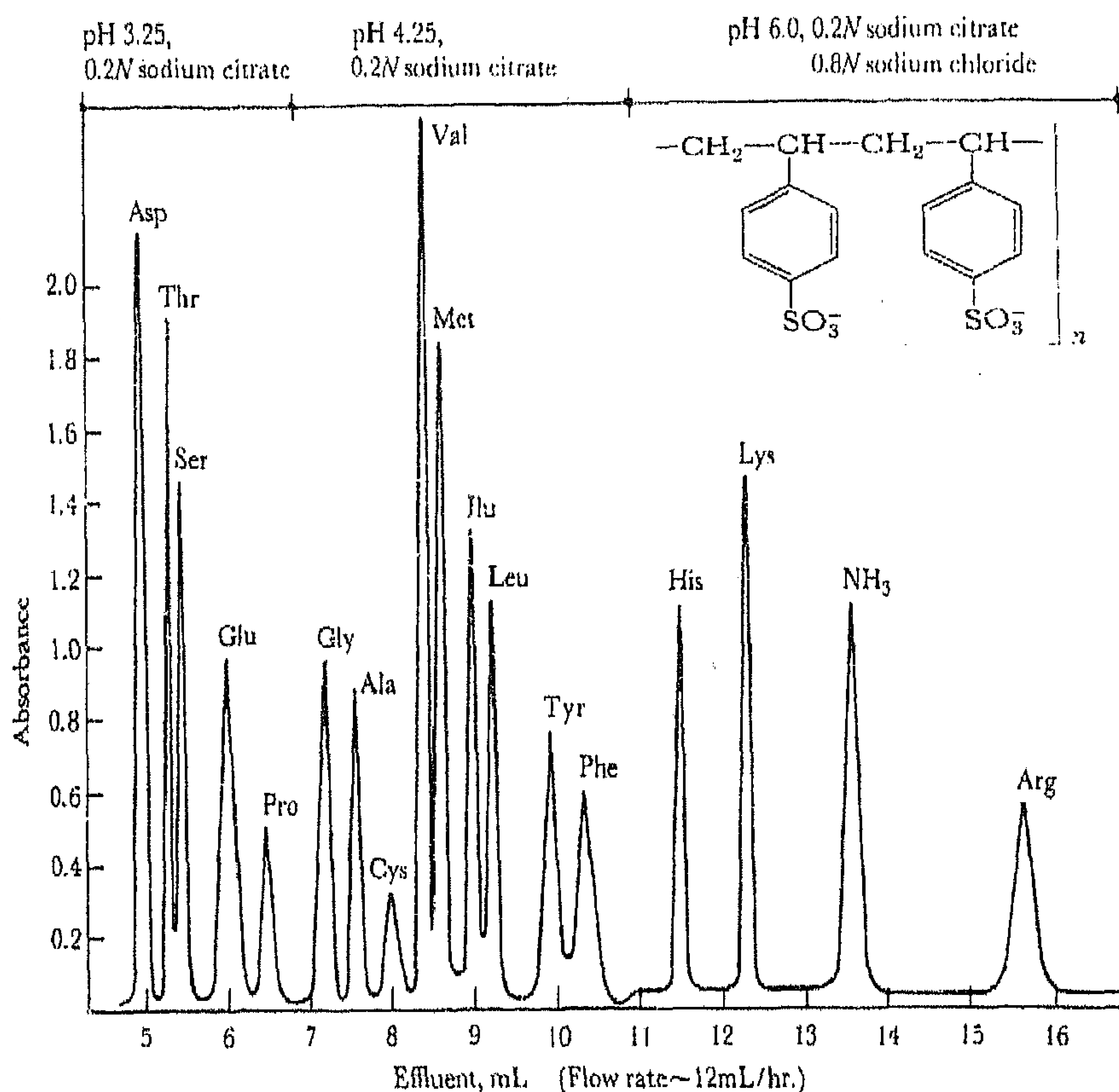
يتم الفصل والتعرف على الأحماض الأمينيـــة باســتخدام كروماتوجرافيــا التبادل الأيوني (الكتيوني) Ion(cation) Exchange Chromatography. وتعتمـــد هذه الطريقة الفروقات في أرقام التعادل الأيوني(PI) بين الأحمـــاض الأمينيـــة (أي الخواص الحامضية – القاعدية) . كما وتعتمد بدرجة اقل نسبياً الفروقـــات فـــي القطبية والحجم . ويتم الفصل على سطح وسط داعم ثابت وخامل(الرزن Resin) والمعروف تجارياً باسم دويكس Dowex .وهو عبارة عن عديد الستيرين المكبرت Sulfonated Polystyrene Resin. ويوضع الرزن بعد التحضـــير فـــي عمـــود مناسب كما ذكر في الكتاب الأول . وعند إضافة العينـــة ذات رقـــم الحموضـــة المتدني إلى العمود سترتبط جميع الأحماض الأمينية موجبة الشحنة مـــع الـــرزن سالب الشحنة مستبدلة أيونات الصوديوم الموجبة (الأيون المضاد). ويتم غسلها من العمود بمحلول متزايد رقم الحموضة و/أو القوة الأيونية .

وستغسل أولا مجموعة الأحماض الأمينية الحامضية(1- الأسبارتيك و2- الجلوتاميك) لكونها ستمتلك شحنة سالبة مع زيادة رقم الحموضـــة قبـــل بـــاقي الأحماض الأمينية . وسيغسل الأسبارتيك أولا لأنه اكثر قطبية. ثم يليها مجموعـــة الأحماض الأمينية المتعادلة القطبية وهي 3- الثريونين و 4- السيرين . ويليها مجموعة الأحماض الأمينية المتعادلة غير القطبية الأليفاتية وهي 5 - البـــرولين و6- الجليسين و7- السستيين و 8- الألانين و 9- الفالين و 10- الميثيـــونين و11-الايزولوسين و 12- اللوسين. وثم يليها الأحماض الأمينية العطرية وهـــي 13- التيروزين و 14- الفينيل الانين .

وتغسل أخيرا الأحماض الأمينية القاعدية وهي 15- الهستيدين 16- و الليسين و17- الآرجينين . والأحماض المفقودة هي تلك التي تحطمت نتيجة التحليل الحامضي مثل التربتوفان وتلك التي تحولت إلى أحماض أخرى مثل الجلوتامين والأسبارجين .

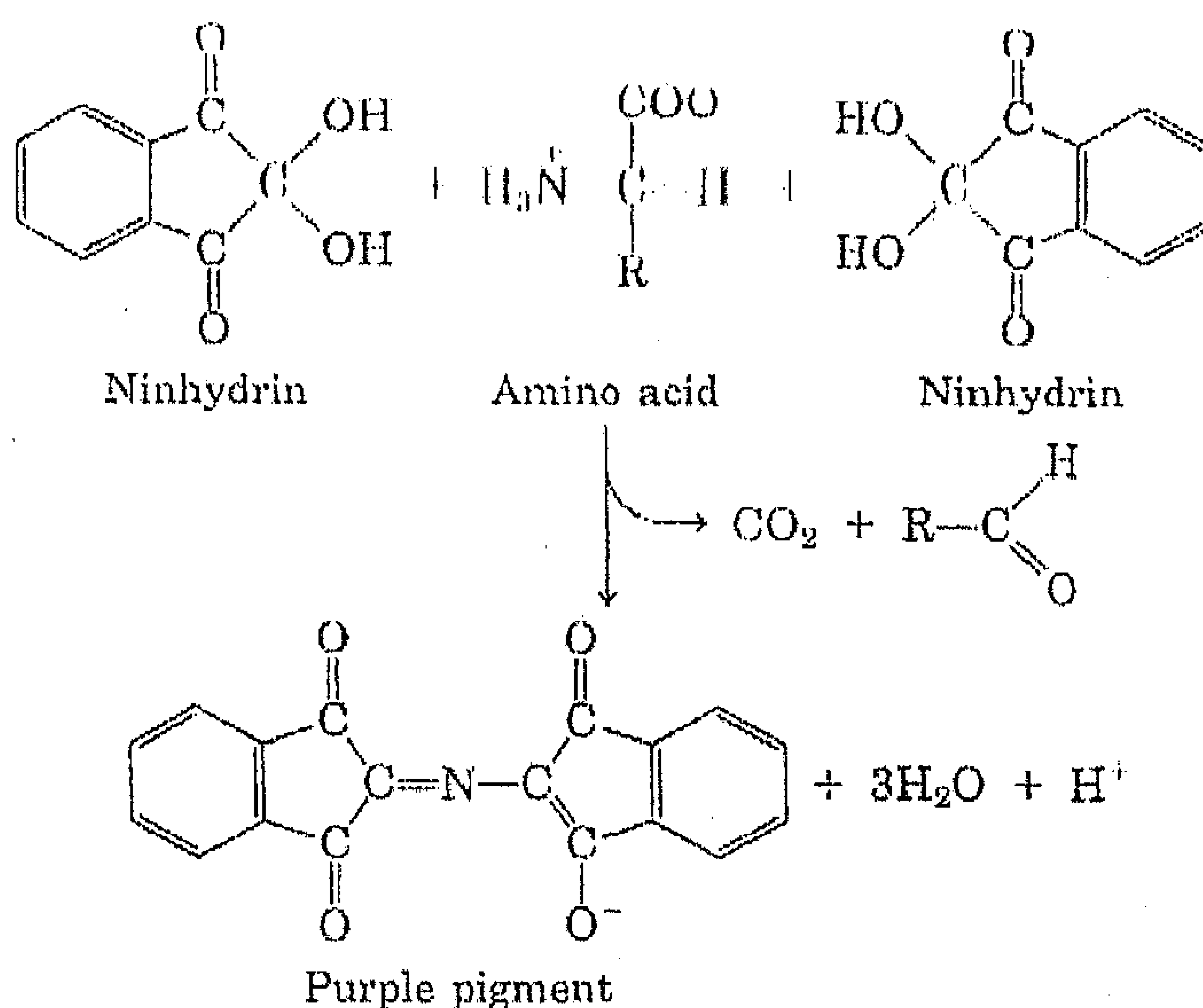
منحنى الغسل

يتم تجميع أجزاء Fractions تعرف بالغسلات متساوية الحجم من المحلول الغاسل في أنابيب اختبار يدويا أو آليا لتعامل بكاشف النِنهيدرن . وينتج بعد التسخين لون قرمزي أزرق يقاس بجهاز قياس طيف الضوء Spectrophotemeter عند الطول الموجي 540 نانومتر (و410 نانومتر لأن البرولين يعطي لوناً أصفر). وتعرف العلاقة بين الامتصاص ورقم الغسلة (أو حجم المحلول الغاسل) بمنحنى الغسل Elution Profile . ومن منحنى الغسل يتم التعرف على حجم المحلول الغاسل Ve لكل حامض أميني وهو ثابت تحت ظروف ثابتة . وهكذا يتم التعرف على الأحماض الأمينية. ويمكن التعرف على الأحماض الأمينية أيضا بالمقارنة مع منحنى غسيل قياسي Standard Elution Profile .



رســـم (٦,٧) فصـــل الأحماض الأمينيـــة بكـــروماتوجرافيـــا التبـــادل الأيوني الكتيونـــي
Cation Exchange Chromatography

يستخدم الرزن عديد الستيرين المكبرت Sulfonated Polystyrene Resin مثل دويكس -٥٠ (Dowex-50). ويتم غسل الأحماض الأمينية المرتبطة مع الرزن بروابط ايونية من عمود الكروماتوجرافيا باستخدام ثلاثة منظمـــات متزايـــدة رقـــم الحموضة pH . فمثل يغسل الأسبارتيك أولا لكونه حامضي ويغسل الآرجنين أخيـــرا لكونـــه قاعدي . وبعـــد معاملة الغسلات بكاشف النهيدرن وقياس الامتصاص , ترسم العلاقة بين الامتصاص وحجم الغسلة (أو رقمهـــا) .وتعرف العلاقة بينهما بمنحنى الغسل Elution Profile . وتتناسب المساحة تحـــت المنحنيـــات طردا مع كميـــة (تركيز) الحامض في الغسلة والخليط . ومبين ترتيب خروج الأحماض الأمينيـــة مـــن العمـــود . (Stryer and Mathews)



رسم (٦,٨) تفاعل الأحماض الأمينية مع النـنهيدرن

الصيغة الأولية

يمكن حساب كمية كل من الأحماض الأمينية المتواجـدة في الغسلات المفصولة بمعرفة رقم ثابت الامتصاص المولي للمادة الملونة لكل حامض أميني من الكتب المتخصصة . هذا مع العلم أن المساحة تحت كل قمة في المنحنى تعبر عن تركيز الحامض الأميني .

وتنسب كميات الأحماض الأمينية إلى أقل الأحماض الأمينية تواجداً والذي يعتبر واحد مول . وبذلك تعرف صيغة البناء الأولية Empirical Formula للبروتين من الأحماض الأمينية (حيث الموجود قد يكون أحد مضاعفاتها).

ويتم تدوين النتائج السابقة بكتابة الأحماض الأمينية مسبوقة برقم وفواصل ليعبر عن عددها مقارنة بالمرجع الذي اعتبر واحد مـــول. والفواصـــل لا تعنـــي ترتيبا للأحماض الأمينية . كما يعبـــر عـــن الأحمـــاض الأمينيـــة الجلوتاميـــك والأسبارتيك بحرفين و x (Asx , Glx) للتأكيد بأن عددها يمثل مجموع نوعين من الأحماض . فلقد تم تحويل الجلوتامين والأسبارجين إلى الجلوتاميك والأســـبارتيك أثناء التحليل الحامضي.

مثال 1: يكتب التكوين الكيميائي من الأحماض الأمينيـــة لقطعـــة عديـــد الببتيد التالية

Ala-Gly-Asp-Gln-Phe- Asn Arg-Lys Gly-Ser

على النحو التالي :

(Ala,2Gly,Glx,2Asx, Lys, Arg, Phe,Ser)

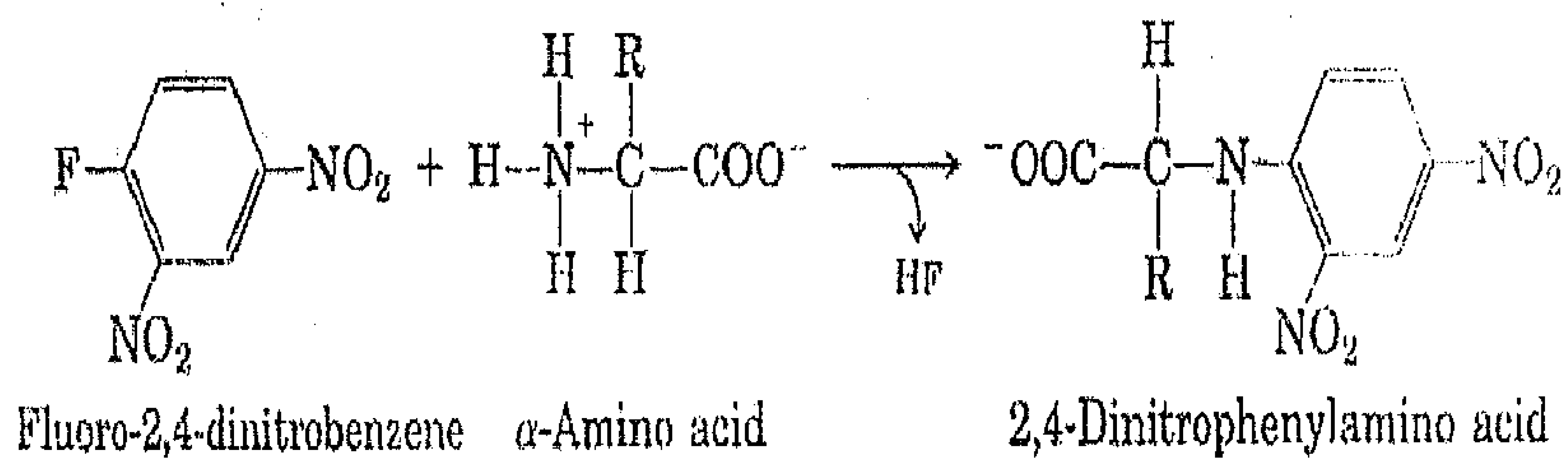
ويقدر معدل الوزن الجزيئي للأحماض الأمينية الحـــرة ب 138 دالتـــون ولبواقي الأحماض الأمينية في البروتينات ب 110 دالتون . بينما يقـــدر معـــدل الوزن الجزيئي للأحماض الأمينية الحرة الناتجة من تحليل البروتينـــات ب 128 دالتون لشيوع الأحماض الأمينية الصغيرة في البروتينات .

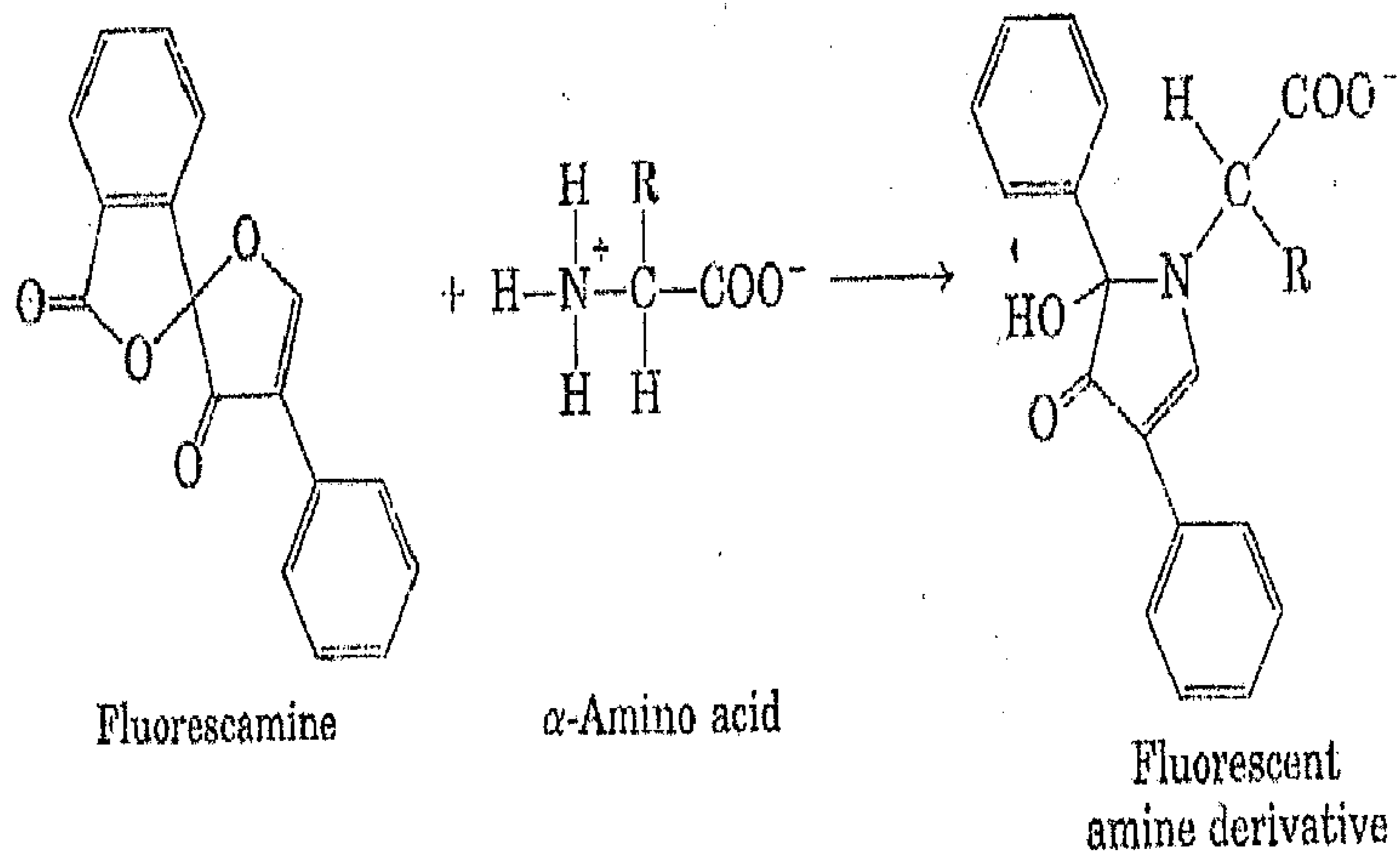
وبمعرفة كمية الببتيد المستخدم ووزنها الجزيئي , يمكن حساب معدل تواجد الأحماض الأمينية في الببتيد .

مثال 2: يعني تواجد 17.1 ملغم (0.13 ملليمول) من الحامض الأمينـــي لوسين في 0.01 ملليمول ببتيد (150ملغم) ذات الـــوزن الجزيئـــي 15000 أن هناك 13 من بواقي هذا الحامض في الببتيد .

ويمكن معرفة كمية ونوع الأحماض الأمينية في الخليط بأقل من ساعة باستخدام محلل الأحماض الأمينية الآلي وبحساسية عالية جدا. فيمكن قياس كميات قليلة قد تصل إلى بيكومول من الأحماض الأمينية ($Picomole = 10^{-12}$ Mole) . فمثلا يمكن استخدام كروماتوجرافيا السائل عالية الكفاءة (الضغط) HPLC بعد تكوين مشتقات الأحماض الأمينية الفللورية Fluorescent وذلك بتفاعلها مع مواد كاشفة متخصصة مثل كاشف دانسيل الكلوريد Dansyl Chloride أو كاشف إدمان Edman,s Reagent . ويتم التعرف عليها من وقت الغسل Retention Time أو حجم الغاسل Elution Volume.

وتختلف غالبا الأحماض الأمينية بمعدلات تواجدها في البروتينات المختلفة. فمثلا نسبة القطبية إلى غير القطبية من الأحماض الأمينية غالبا أكثر من واحد في البروتينات الكروية وتقل هذه النسبة بزيادة حجم البروتين الكروي.





رسم(٦,٩) تفاعل الأحماض الأمينية مع كواشف متخصصة المجموعة مثل:

أ- كاشف سانجر Sanger Reagent (2,4-Dinitroflourobenzene) ب- فلورسأمين Fluorescamine

Dabsyl chloride

Dansyl chloride

Dabsyl amino acid

Tetrapeptide

Dabsyl peptide

α-Amino acids

1-Dimethylaminonaphthalene-5-sulfonyl chloride (Dansyl chloride)

Polypeptide

OH^-

HCl

Dansyl polypeptide

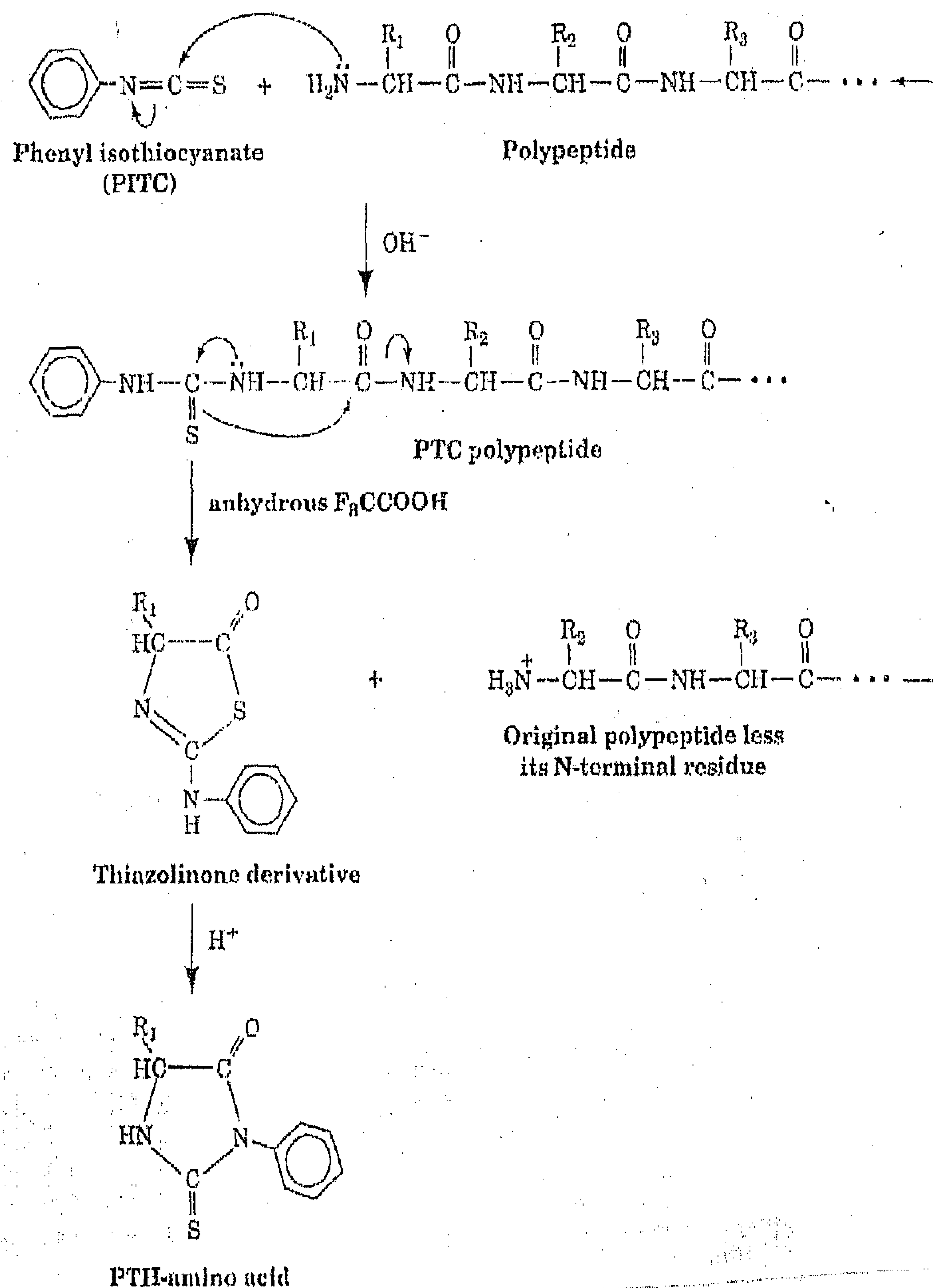
H^+

Dansylamino acid (fluorescent)

Free amino acids

رسم(٦,١٠) تفاعل بواقي الأحماض الأمينية مع كواشف متخصصة المجموعة مثل:

أ-دانسيل كلوريد Dansyl Chloride ب- دابسيل كلورايد Dabsyl Chloride . وجميعها تستخدم للكشف عن الأحماض الأمينية بتفاعلها مع مجموعة الأمين – ألفا .والتفاعلات تنتج مشتقات الأحماض الأمينية الثابتة للتحليل الحامضي والماصة للضوء. ولهذا تسهل الكشف والتقدير الكمي ومعرفة البناء الأول للبروتينات . وتفاعل اورثو- فثالدهيد Ortho-Phthaldehyde يشبه تفاعل كاشف سانجر إلا انه أكثر حساسية .ويمكن التعرف على باقي الحامض الأميني للطرف النيتروجيني N-terminus بعد تفاعله مع دانسيل كلورايد وتحليل الببتيد إلى مكوناته من الأحماض الأمينية . فالناتج خليط من الأحماض الأمينية باستثناء واحد محور يمثل الطرف الأميني للببتيد . (Lehninger and Bohinski)



رسم (٦,١١) تفاعل الأحماض الأمينية مع فينيل أيزو ثيوسيانيت

Phenylisothiocynate (كاشف ادمان Edman's Reagent). وقد يتم التفاعل على ثلاث مراحل لمعرفة ترتيب الأحماض الأمينية بطريقة ادمان Edman Degradation. وكل مرحلة تحتاج إلى ظروف مختلفة . عندئذ من الممكن تحرير بواقي الأحماض الأمينية ابتداء من الطرف النيتروجيني الواحد تلو الآخر. (Voet)

معرفة البناء الأول للبروتين

يتم التعرف على البناء الأول للبروتين بطرق عديدة سنذكر فقط الطريقة الكلاسكية . وهي طريقة مباشرة مقارنة بطرق الرسم بالأشعة للبلورات أو معرفة ترتيب الأحماض النووية غير المباشرة . وهي طريقة كيميائية مستخدمة للإنزيمات المتخصصة في قطع عديد الببتيد عند روابط ببتيدية محددة . وتتم هذه على خطوات نوجزها بالآتي :

1-**معرفة الأطراف** End Group Analysis: ويتم هذا باستخدام 1- مواد كيميائية (كواشف) موجهة للارتباط مع أحد الأطراف لتمييزها .وهكذا يسهل فصل الأحماض الأمينية للطرف الكربوني والطرف النيتروجيني لعديد الببتيد والتعرف عليها بعد التحليل الحامضي لعديد الببتيد . 2- إنزيمات متخصصة ذات النشاط الخارجي Exopeptidases موجهة لتحليل الرابطة الببتيدية عند أحد الأطراف وتحرير الحامض الأميني الطرفي .

الطرف النيتروجيني :

يتم معرفة الحامض الأميني المتواجد عند الطرف النيتروجيني لعديد الببتيد باستخدام العديد من الكواشف الكيميائية المتخصصة بالتفاعل مع مجموعة الأمين-ألفا الحرة والوحيدة في عديد الببتيد . ولكن هذه الكواشف تتفاعل أيضا مع مجموعة الأمين-إبسيلون للحامض الأميني ليسين. وهذا يعتبر تأثيرا سلبيا ويحد من تكرار استخدامها .ومن هذه الكواشف :

أ- كاشف سانجر 2,4-Dinitrofluorobenzene (DNFB) Sanger Reagent:يكون هذا الكاشف مشتقاً لعديد الببتيد يعرف بثنائي نيترو فينيل-عديد الببتيدDinitrophenyl(DNP)-Peptide . وينتج من التحليل الحامضي لهذا المركب Adduct خليط من الأحماض الأمينية الحرة باستثناء واحد . وهو الحامض الأميني

الأول (رقم واحد) في عديد الببتيد .ويظهر هذا الحامض على شكل مشتق ثنائي نيترو فينيل- الحامض الأميني رقم -1 (DNP-amino acid No. 1). ولقد أصبح هذا الحامض الأميني مميزا بوجود مجموعة كيمائية لا تتواجد في أي من الأحماض الأمينية الأخرى باستثناء الحامض الأميني ليسين ε-DNP-lys إن وجد .وجميع مشتقات ثنائي نيترو فينيل -اللأحماض الأمينية ذات لون اصفر مميز . ويختلف مشتق الليسين الداخلي لمجموعة الأمين ابسيلون ε-DNP-lys (عند تواجده في الداخل)عن ذلك المشتق الطرفي لكلا المجموعتين α, ε diDNP-lys (عند تواجده في الطرف النيتروجيني) . ويمكن فصل والتعرف على هذا المشتقات بطرق عديدة منها كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة Thin Layer Chromatography وجهاز قياس طيف الكتل Mass Spectroscopy وكروماتوجرافيا الورقة Paper Chromatography وكروماتوجرافيا الغاز Gas Chromatography وكروماتوجرافيا السائل Liquid Chromatography وكروماتوجرافيا الغاز- السائل Gas- Liquid Chromatography والحمل الكهربائي.

2- دانسيل الكلوريد Dansylchloride : وهو ذو خصوصية تشبه كاشف سانجر إلا أنه أكثر حساسية . ويتفاعل هذا الكاشف مع مجموعة الأمين ألفا وإبسلون مكونا مشتق دانسيل عديد الببتيد Dansyl-Peptide. ويحرر التحليل الحامضي الكامل لعديد الببتيد جميع الأحماض الأمينية دون تغيير باستثناء ذلك المتواجد عند الطرف النيتروجيني ليظهر كدانسيل -الحامض الأميني. ومشتقات الدانسيل ذات لون أصفر فللورية. ويمكن قياسها والتعرف عليها بطرق الكروماتوجرافيا المختلفة حتى لو وجدت بتركيزات قليلة جدا مثل البيكومولر (10^{-12} من المول/ لتر).

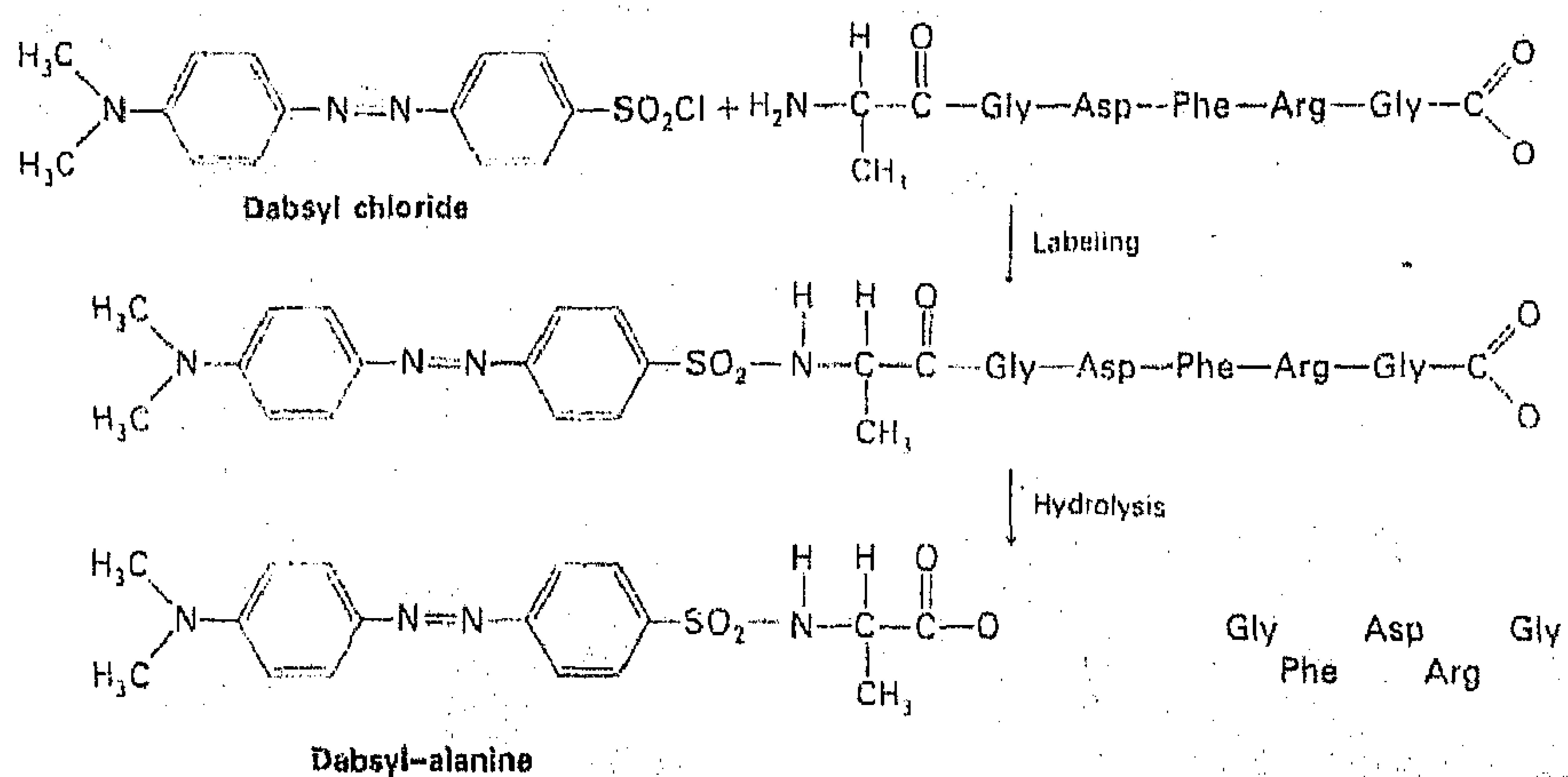
وهناك كواشف أخرى عديدة ذات حساسية عالية جداً مثل دابسيل الكلوريد Dabsyl Chloride و فلوروالدهيد Flouraldehyd و فلوريسأمين Flourescamine . والأخيرة أكثر حساسية لمقدرتها على إعطاء نتائج مقروءة لتركيزات تصل إلى فمتو مول/لتر (10^{-15} مول/لتر).

3- كاشف إدمان Edman's Reagent : يتفاعل الكاشف فينيل ايزوثيوسينيت Phenylisothiocyanate(PITC) مع مجموعة الأمين ليكون المشتق فينيل ثيوكرباميل -عديد الببتيد Phenylthiocarbamoyl-Peptide(PTC-Peptide) . ويتحول الأخير إلي مشتق الثيازولينون Thiazolinone-Peptide Derivative . ويعامل الأخير بحامض قوي خالٍ من الماء (مجفف) مثل حامض الخليك ثلاثي الفلور Trichloroacetic Acid . وتحت ظروف خاصة , يتم تحرير الحامض الأميني الطرفي فقط بتحليل رابطة الببتيد الطرفية (الطرف النيتروجيني) من مشتق الثيازولينون- عديد الببتيد Thiazolinone-Peptide Derivative . ويستخلص مشتق الحامض الأميني بواسطة مذيب عضوي. وبوجود وسط مائي قليل الحموضة , يتحول المشتق تلقائيا إلى المركب الأكثر ثباتاً وهو فينيل الثيوهيدنتون- الحامض الأميني رقم-1 "Phenyl "PTH-Amino Acid No1 Thiohydantoin Derivative. وهو مشتق الحامض الأميني للطرف النيتروجيني الحر. ويمكن الفصل والتعرف على هذا المشتق بنفس الطرق آنفة الذكر .

وما يميز هذا الكاشف عن جميع سابقاته هو انه تحت ظروف معينة , يمكن العمل على تحليل الرابطة الببتيدية للطرف النيتروجيني فقط . وبهذا يتم إنتاج عديد ببتيد كالأصل ولكن اقل بحامض أميني واحد . والتي يمكن فصلها بالترشيح أو الغربلة ليعاد معاملتها بمادة الكاشف . ويمكن نظريا معرفة الأحماض الأمينية الواحد تلو الآخر .ولقد تم استخدام هذا الكاشف آليا . ويعمل محلل الأحماض الأمينية الآلي مستخدما أل HPLC لفصل الأحماض الأمينية.

وهكذا وفر الكثير من الوقت والجهد والمواد. ومن الممكن استخدام هذا الكاشف لمعرفة ترتيب عديد ببتيد مكون من ٥٠ حامضا أمينيا بدقة وإنتاجية عالية .

ومن الممكن استخدام إنزيمات محللة للروابط الببتيدية مبتدئة من الأطراف Exopeptidases . وهكذا تتحرر الأحماض الأمينية الواحد تلو الآخر . ولكن لا بد من الفصل السريع للحامض الأميني الطرفي المحرر والتعرف عليه قبل أن يحرر الحامض الأميني الذي يليه وهكذا. واختلاف السرعة في تحليل الروابط الببتيدية يحد من استخدام هذه الطريقة في معرفة ترتيب الأحماض الأمينية. فهذه الطريقة محدودة الاستعمال وتتبع لمعرفة ترتيب عدد قليل من الأحماض الأمينية .ومن الإنزيمات البادئة من الطرف النيتروجينيAmino Peptideases إنزيم أمينو ببتيديز اللوسين Leucine Amino Peptidase والمحرر لجميع الأحماض الأمينية الواحد تلو الآخر (باستثناء البرولين).



رسم (٦,١٢) معرفة الطرف النيتروجيني باستخدام كواشف متخصصة مجموعة الأمين مثل دابسيل كلورايد.

يتفاعل الكاشف مع مجموعة الأمين- ألفا الحرة . وهكذا تم تمييز الحامض الأميني عند الطرف النيتروجيني . وتحليل سلسلة عديد الببتيد إلى مكوناتها من الأحماض الأمينية باستخدام 6N HCl. ويفصل الحامض المميز ليتم التعرف عليه .

الطرف الكربوكسيلي:

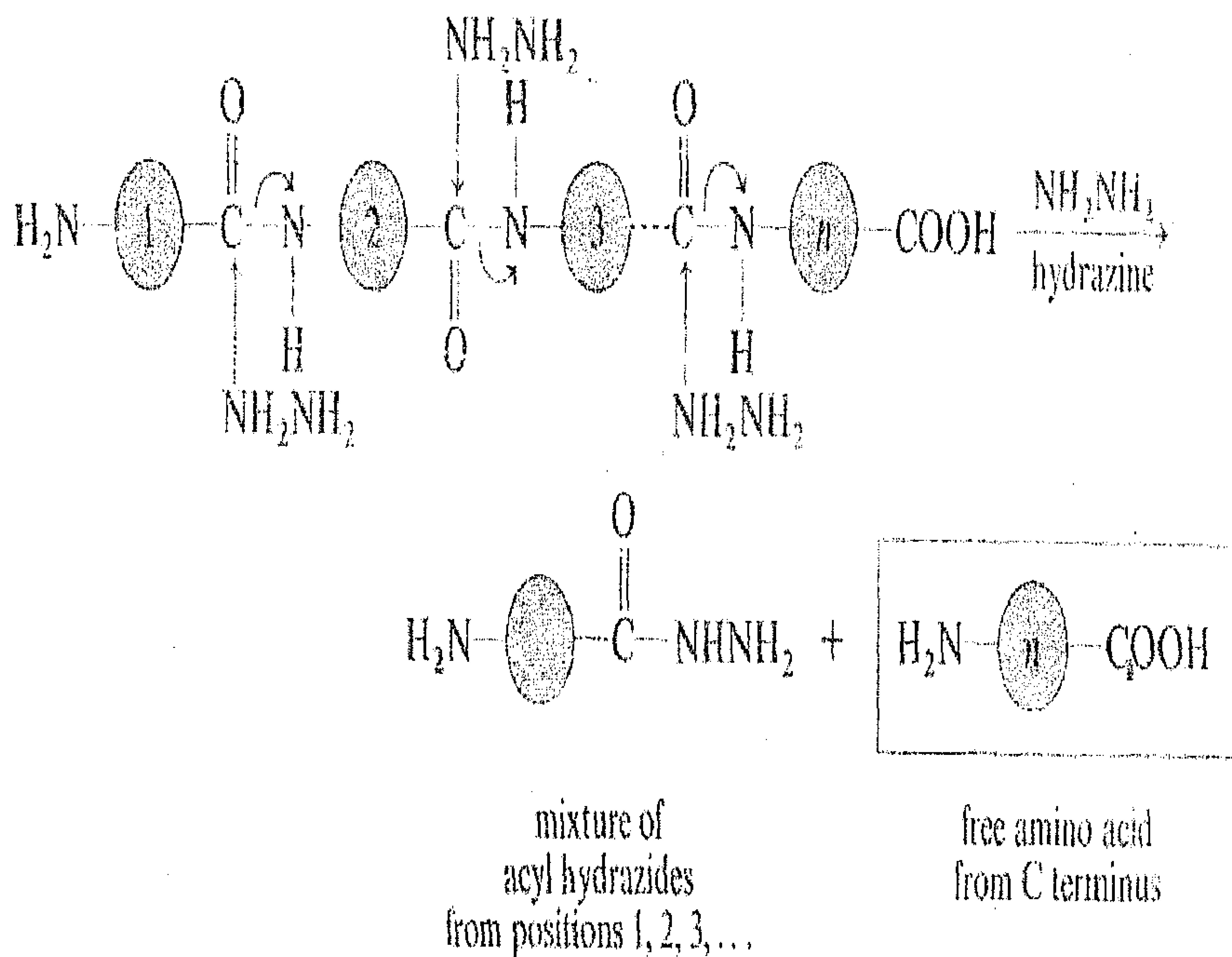
يتم معرفة الحامض الأميني ذي مجموعة الكربوكسيل- ألفا الحرة والوحيدة باستخدام التحليل انهيدرازيني Hydrazinolysis . فيتم تحليل الروابط الببتيدية باستخدام مادة الهيدرازين (NH_2-NH_2) بدل الماء منتجا مشتقات الهيدرازايد Hydrazide لجميع الأحماض الأمينية R-CONH-NH_2 باستثناء الحامض الأميني الطرفي الذي يتحرر دون تغيير. ولهذا يمكن فصله والتعرف عليه. ويتم معاملة عينة عديد الببتيد بالهيدرازين الجاف عند درجة حرارة 90^0 مئوية لمدة 20–100 ساعة. وتعامل العينة بوجود مبادل أيوني معتدل الحموضة حيث يعمل كمحفز. وفقط يستخدم الهيدرازين عندما يتعذر استخدام الأنزيمات لتعدد التفاعلات الجانبية له.

ومن الإنزيمات البادئة للتحليل من الطرف الكربوكسيلي Carboxyppeptideases نذكر:

أ- كربوكسي ببتيديز أ Carboxypeptidease-A المحرر للحامض الأميني الطرفي. ولكن لا يعمل هذا الإنزيم إذا كان الحامض الأميني الطرفي ليسين أو آرجنين. وكذلك لا يعمل هذا الإنزيم إذا كان الحامض الأميني المجاور للحامض الأميني الطرفي (أي متواجد قبل الأخير Penultimate Residue) برولين أو حامض أميني قاعدي.

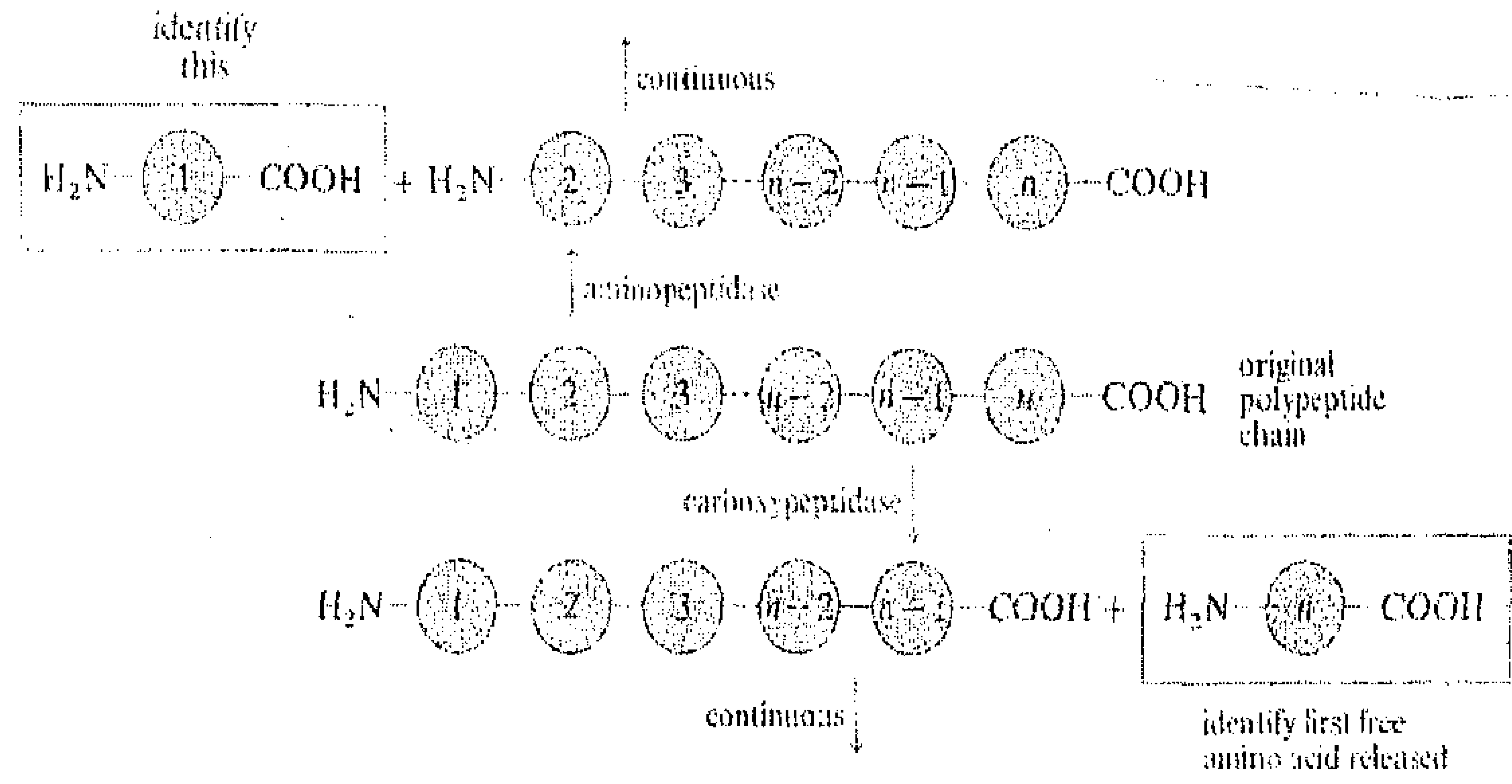
ب- كربوكسي ببتيديز ب Carboxy Peptideas-B المحرر للحامض الأميني الطرفي ليسين أو أرجنين مع عدم وجود البرولين مجاورا له مباشرة أي مشاركا له في تكوين الرابطة الببتيدية.

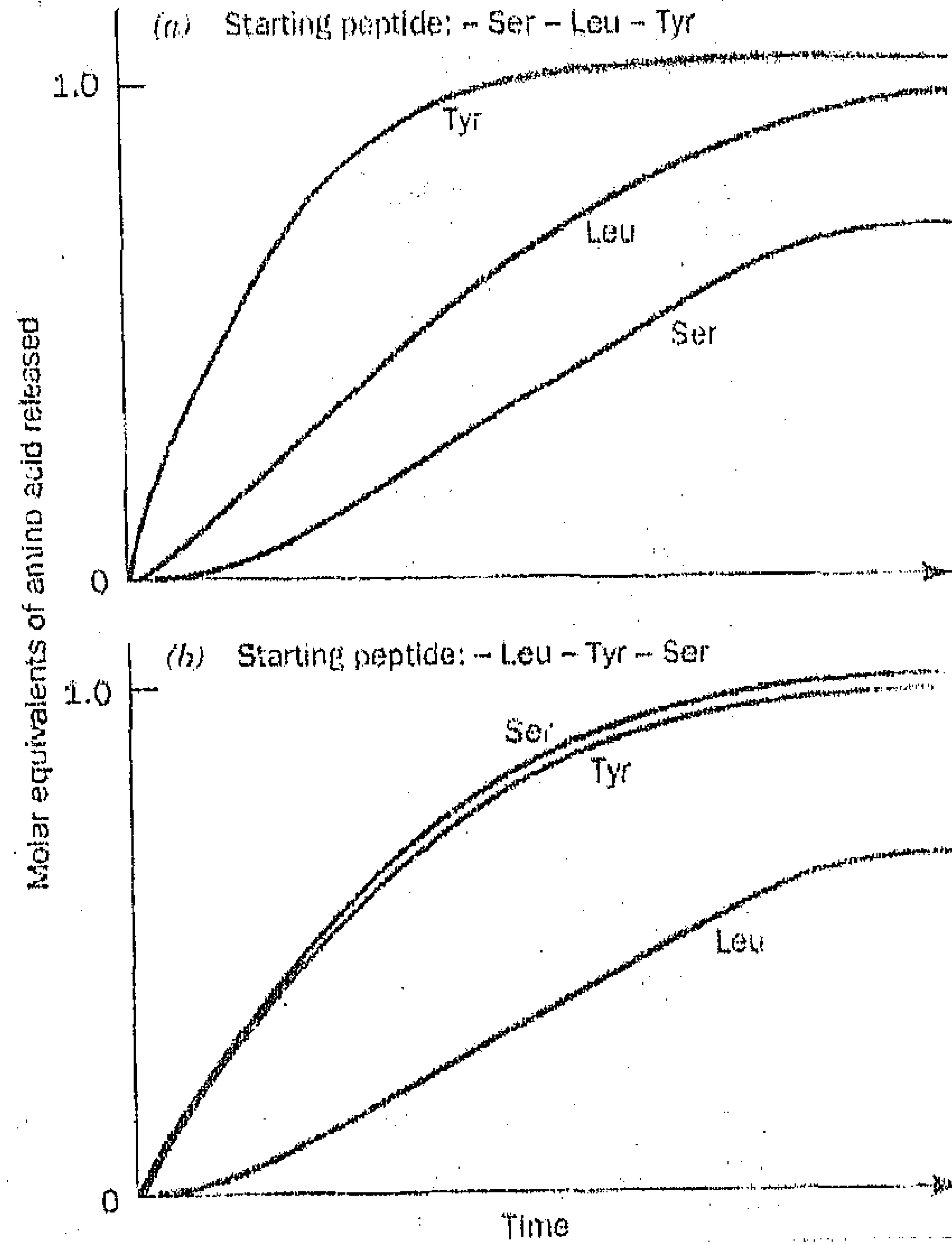
ج- كربوكسي ببتيديز ج Carboxy Peptidease C القادر على تحرير الحامض الأميني برولين فقط من الطرف الكربوكسيلي .



رسم (٦,١٣ معرفة الطرف الكربوكسيلي باستخدام التحليل الهيدرازيني Hydrazinolysis

ينتج التحليل لعديد الببتيد بالهيدرازين Hydrazine (NH_2-NH_2) خليط من هيدرازايد الأحماض الأمينية Amino Acyl Hydrazides ($R-CHNH_2$ -CONH-NH٢) والممثل للتبسيط بالبناء NH_2-(n)-٢CONH-NH باستثناء الحامض الأميني للطرف الكربوكسيلي C- Terminus والممثل بالبناء NH_2-(n)-COOH. ويمكن فصل هذا الحامض والتعرف عليه بطرق الكروماتوجرافيا المختلفة .(Bohinski)

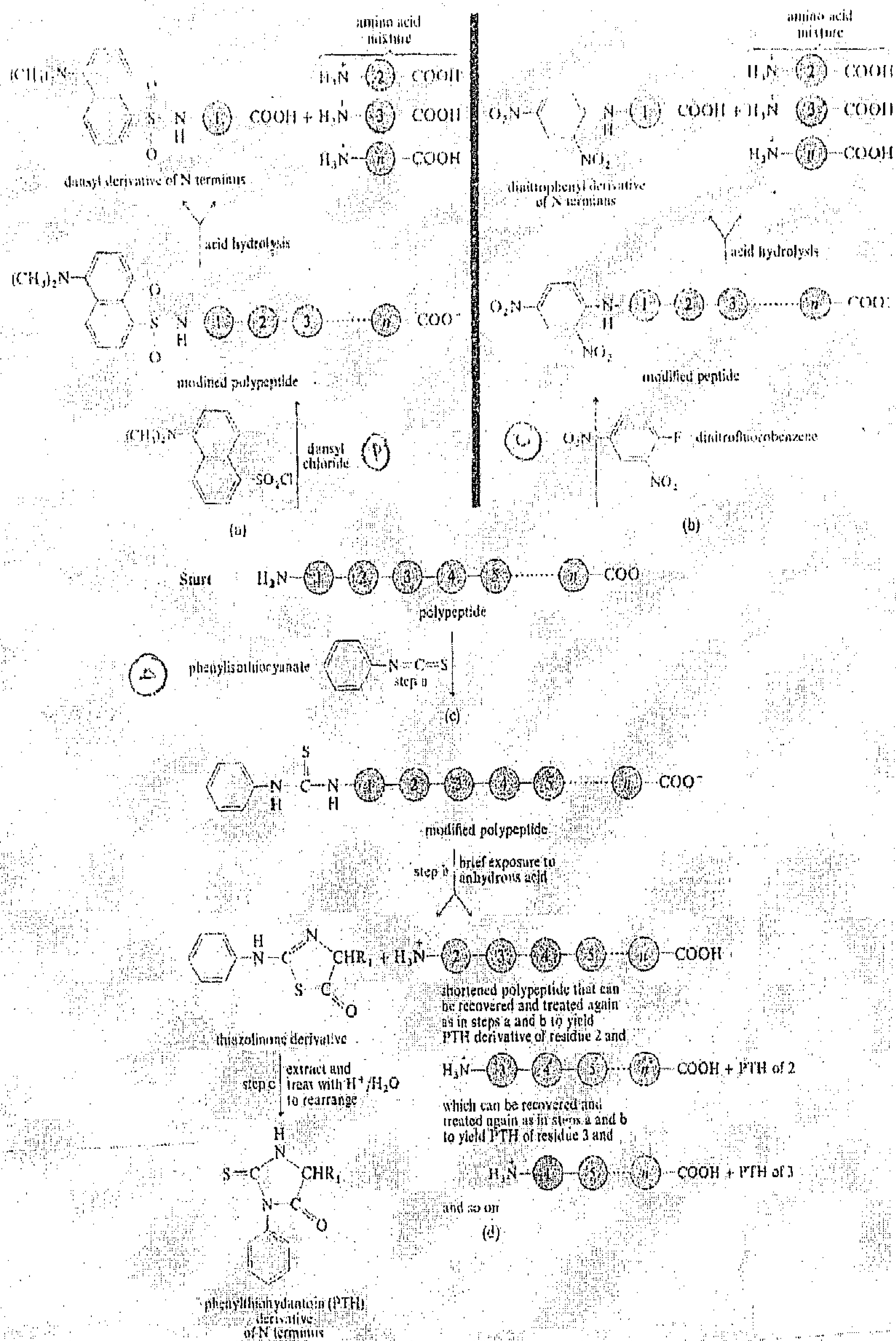




رسم (٦,١٤) معرفة الأطراف لسلسلة عديد الببتيد باستخدام إنزيمات التحليل الخارجية Exopeptidases

١- الطرف الأميني باستخدام الإنزيم أمينو ببتيـديز Amino Peptidase (Bohinski, Stryer and Voet)

٢- الطرف الكربوكسيلي باستخدام إنزيمات الكربوكسي ببتيديزات Carboxypeptidases والتـي تعمـل علـى تحرير الأحماض الأمينية الواحد تلوى الآخر مبتدئة من الطرف الكربـوني . ومبـين معـدل (سـرعة) تحـرر الأحماض الأمينية من سلاسل عديد الببتيد المبينة . المنحنى العلوي حيث تحلل جميع روابط الببتيد بنفس السرعة . المنحنى السفلي حيث تحلل روابط الببتيد بسرعات مختلفة .



رسم (٦,١٥) ثلاث كواشف لمعرفة الطرف النيتروجيني

أ- دانسيل كلوريد ب- سانجر ج- ادمان . والأخير هو الوحيد المستعمل لمعرفة ترتيب الأحماض الأمينية ومبين خطوات هذه الطريقة .(Bohinski).

2- تقطيع عديد الببتيد

تتطلب هذه المرحلة التقطيع Fragmentation المنظم لسلسلة عديد الببتيد باستخدام وسائل متنوعة وذات اختيارية .فمعرفة الترتيب الكامل لسلسلة عديد الببتيد الكبير مستحيل عمليا . ولكن يمكن معرفة الترتيب لقطع من خمسين حامضا أمينيا دون سلبيات تذكر. ويعزى ظهور السلبيات العديدة للتفاعلات الجانبية. وهذا يجعل النتائج غير معتمدة .

ولهذا تتبع استراتيجية فرق تسد . فتقطع سلسلة عديد الببتيد إلى قطع صغيرة باستخدام أحد الطرق الكيميائية أو الإنزيمية . ويتم الفصل لهذه القطع. ويتم معرفة الأطراف وترتيب الأحماض الأمينية لكل قطعة بطريقة إدمان Edman's. وباستخدام طريقة قطع أخرى متخصصة , ينتج مجموعة من القطع غير المنتجة بسابقتها. وتفصل هذه القطع بنفس طرق الفصل السابقة .ويتم معرفة الأطراف وترتيب الأحماض الأمينية لكل قطعة وهكذا. ويتم استقراء الترتيب الكامل لعديد الببتيد الأصلي من الترتيبات المشتركة بين القطع Over Lapping . وفي جميع الحالات حيث سلاسل الببتيد مستقيمة وغير مشعبة , فان عدد القطع Fragments المنتجة يساوي عدد مواقع القطع Cleavage Sites زائد واحد .

ويتم فصل القطع بوجود المنظف SDS أو اليوريا . وذلك لمنع تجمعها معا ورسوبها أو ادمصاصها . وهذا يمنع فقد جزء كبير من هذه القطع. ويعزى هذا لوجود الأحماض الأمينية غير القطبية في وسط مائي. واختراع المرتب الآلي Sequenator وأل HPLC حد من هذه السلبيات وسهل هذه العملية لدرجة كبيرة. واصبح الفصل عملا روتينيا بعد أن كان مستهلكا للوقت والجهد والمواد.

فمثلا بربط القطع إلى وسط غير متحرك (رزن من عديد النيتروجين الرباعي و يدعى عديد البرين Polybrene) يسمح بوصول كاشف إدمان ليتفاعل مع مجموعة الأمين. ويستخدم الكاشف على شكل بخار محمول بغاز الأرغون.

ويضاف الكاشف على فترات متباعدة وبكميات محـددة بدقـة. ويفصـل مشـتق الحامض الأميني الثيازولينون آلياً ويحول إلى مشتق أل PTH للحامض الأميني.

ومن الطرق الإنزيمية داخلية القطع Endopeptidases نذكر :

أ- **التربسين Trypsin**: يحلل التربسين رابطة الببتيد ذات مجموعـة الكربونيـل التابعة لباقي الحامض الأميني ليسين أو أرجنين فقط (أي قاعدي) علـى أن لا يكون الحامض المجاور برولين . فهو غير قادر على تحليل الرابطة المكونـة من مجموعة الإمينو للحامض الأميني برولين . فهذا الإنزيم يقطـع علـى الجانب الكربوني من الأحماض الأمينية القاعدية .

ويمكن إحداث التغييرات التالية في مواقع القطع لإنـزيم التربسـين : 1- يتكون مشتق للحامض الأميني ليسين بتفاعله مع الحامض ماليك انهيدرايد Maleic Anhydride. وهذا المشتق (البناء) غير مميز كحامض أميني قاعدي. ويفقـد إنزيم التربسين بذلك المقدرة على تمييز الليسين المحور. وبالتالي المقدرة علـى تحليل تلك الرابطة الببتيدية. 2- يتكون مشـتق الأمينوإثيـل للحـامض الأمينـي السيستيين القاعدي بتفاعل هذا الحامض مع مادة الإيثلين إمين Ethylene Imine . ويميز هذا المركب بإنزيم التربسين كحامض أميني قاعدي ويصبح موقع قطع جديد.

ملاحظة هامة : جميع القطع المنتجة بالتربسين ذات طرف كربوكسـيلي لأحد الأحماض الأمينية القاعدية(ليسين أو آرجينين) باستثناء قطعـة واحـدة . وهي تلك المتواجدة عند الطرف الكربوكسيلي في السلسلة الأصلية .

ب- **الكيموتربسن Chymotrypsin** : يحلل الكيموتربسين رابطـة الببتيـد ذات مجموعة الكربونيل التابعة لأحد الأحماض الأمينية العطريـة (التربتوفـان والتيروزين والفينيل ألانين) وبعض المجموعات الأليفاتيـة الكبيـرة غيـر القطبية على أن لا يكون الحامض المجاور برولين. فهو غير قـادر علـى

تحليل الرابطة المكونة من مجموعة الإمينو للحامض الأميني برولين .فهذا الإنزيم يقطع على الجانب الكربوني من الأحماض الأمينية العطرية .

*** ملاحظة هامة : جميع القطع المنتجة بالكيموتربسين ذات طرف كربوكسيلي لأحد الأحماض الأمينية العطرية باستثناء قطعة واحدة . وهي تلك المتواجدة عند الطرف الكربوكسيلي في السلسلة الأصلية .**

ج. يقطع بروتييز Sa الرابطة الببتيدية ذات مجموعة الكربونيل للحامض الأميني الاسبارتيك أو الجلوتاميك.

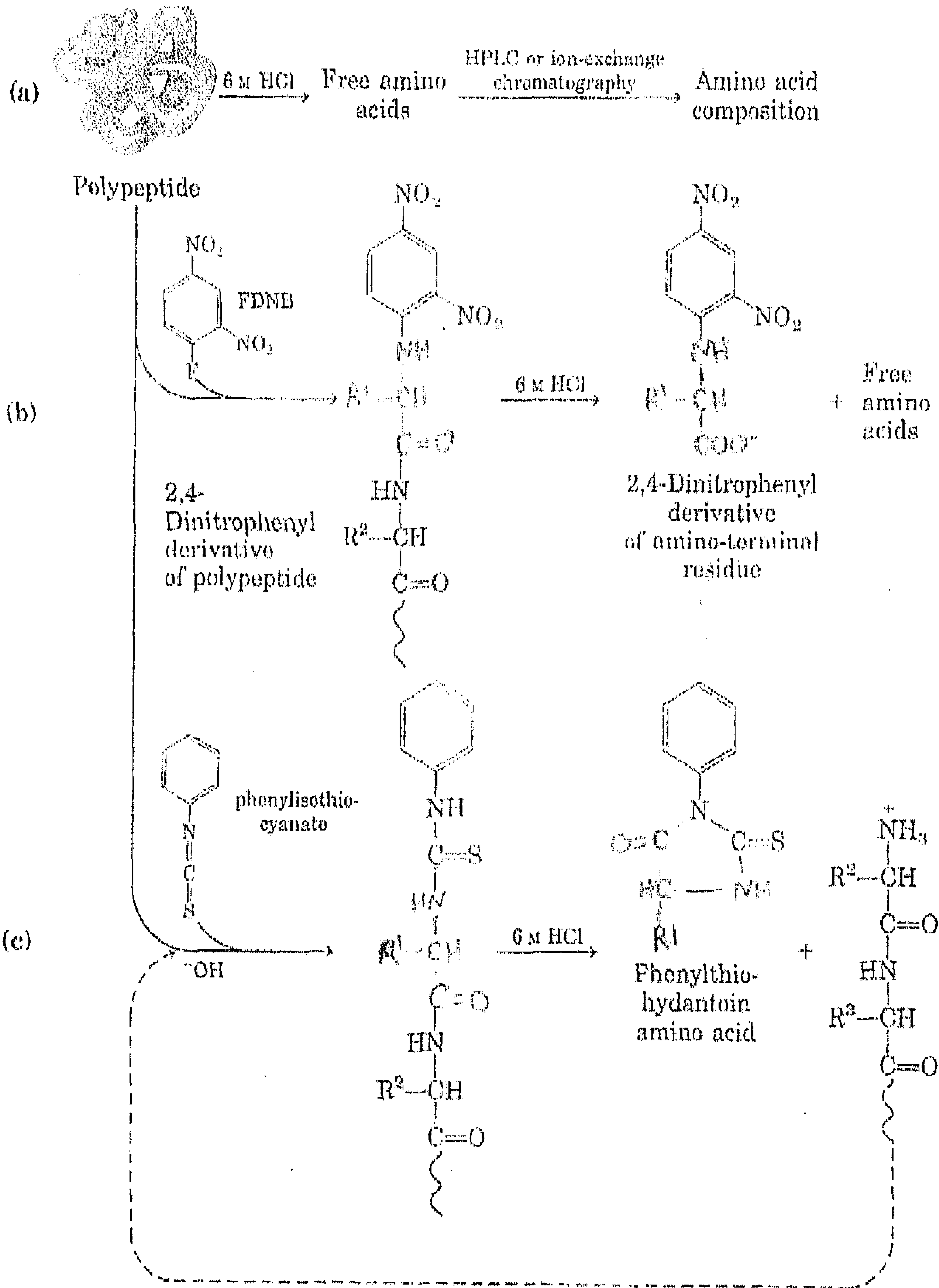
د. يقطع بروتييز Fm الرابطة الببتيدية المكونة من مجموعة الكربونيل للحامض الأميني البرولين.

هـ .يقطع بروتييز الستافيللوكوكس Staphylococcal Protease بعد حامض الجلوتاميك والاسبارتيك .

ي- مواد أخرى مثل كلوستريبين Clostripain تقطع على الجانب الكربوني من الآرجنين. وهيدروكسيل الأمين تقطع الرابطة **-Asn-Gly-** فقط و 2-Nitro-5- Thiocyanobenzoate تقطع على الطرف النيتروجيني من حامض السيستيين .

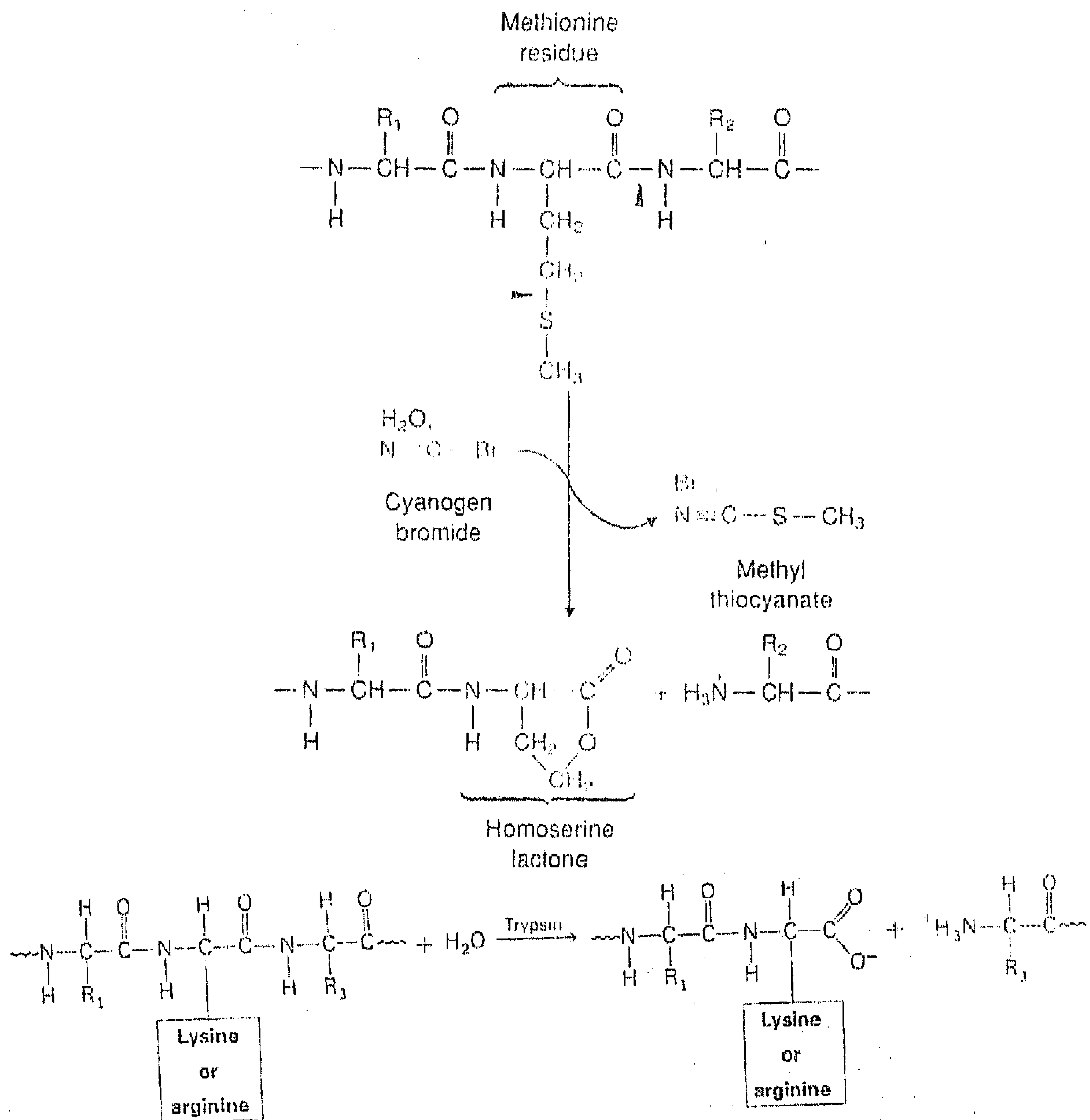
ومن الطرق الكيميائية نذكر بروميد السيانوجين:

ويعمل بروميد السيانوجين Cyanogen Bromideعلى قطع الرابطة الببتيدية ذات مجموعة الكربونيل التابعة للحامض الأميني مثيونين. بمعنى انه يقطع بعد المثيونين أو على الجانب الكربوني من المثيونين . ولكن بعد التحليل الحامضي لعديد الببتيد , يتحول مشتق المثيونين Methionine إلى الحامضي الأميني هوموسيرين Homoserine وتظهر مادة متطايرة وهي ميثيل الثيوسينيت Methylthiocynate (CH_3-SCN) وحامض البرومين HBr.



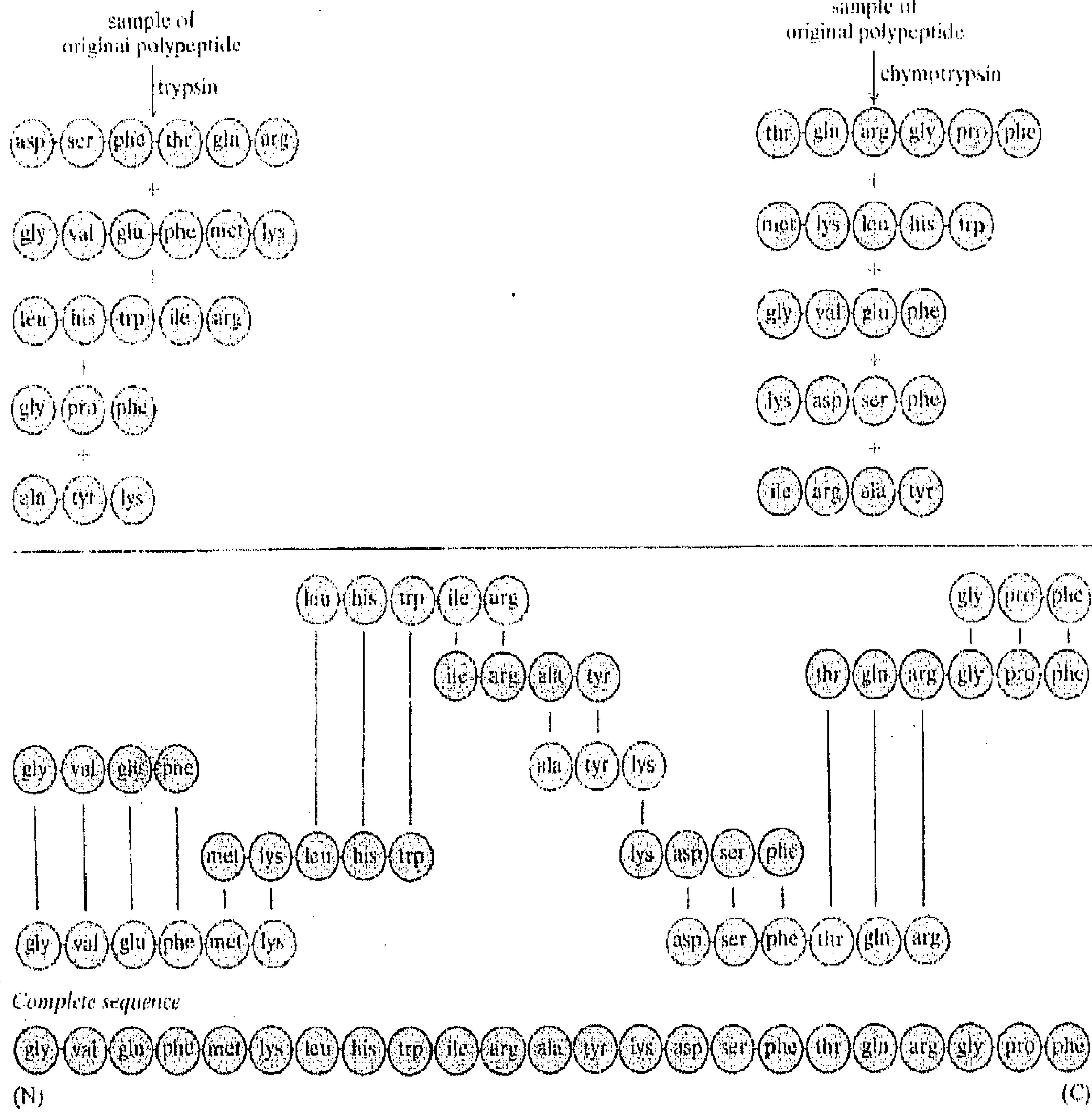
رسم (٦,١٦) خطوات معرفة ترتيب الأحماض الأمينية

أ- معرفة مكوناتها من الأحماض الأمينية Amino Acid Composition بعد التحليل الحامضي والفصل باستخدام كروماتوجرافيا التبادل الأيوني أو HPLCب- معرفة الأحماض الأمينية عند الأطراف (طريقة سانجر المبينة هنا) ج- معرفة الترتيب بطريقة إدمان Edman Degradation . والمبين كامل الترتيب لسلاسل قصيرة (وبالتالي يمكن إلغاء الخطوات الأولى) . وطريقة ادمان مفيدة في معرفة ترتيب السلاسل الطويلة بعد أن تقطع إلى قطع صغيرة وفصلها ومعرفة التكوين الكيميائي والأطراف لكل منها . (Lehninger)



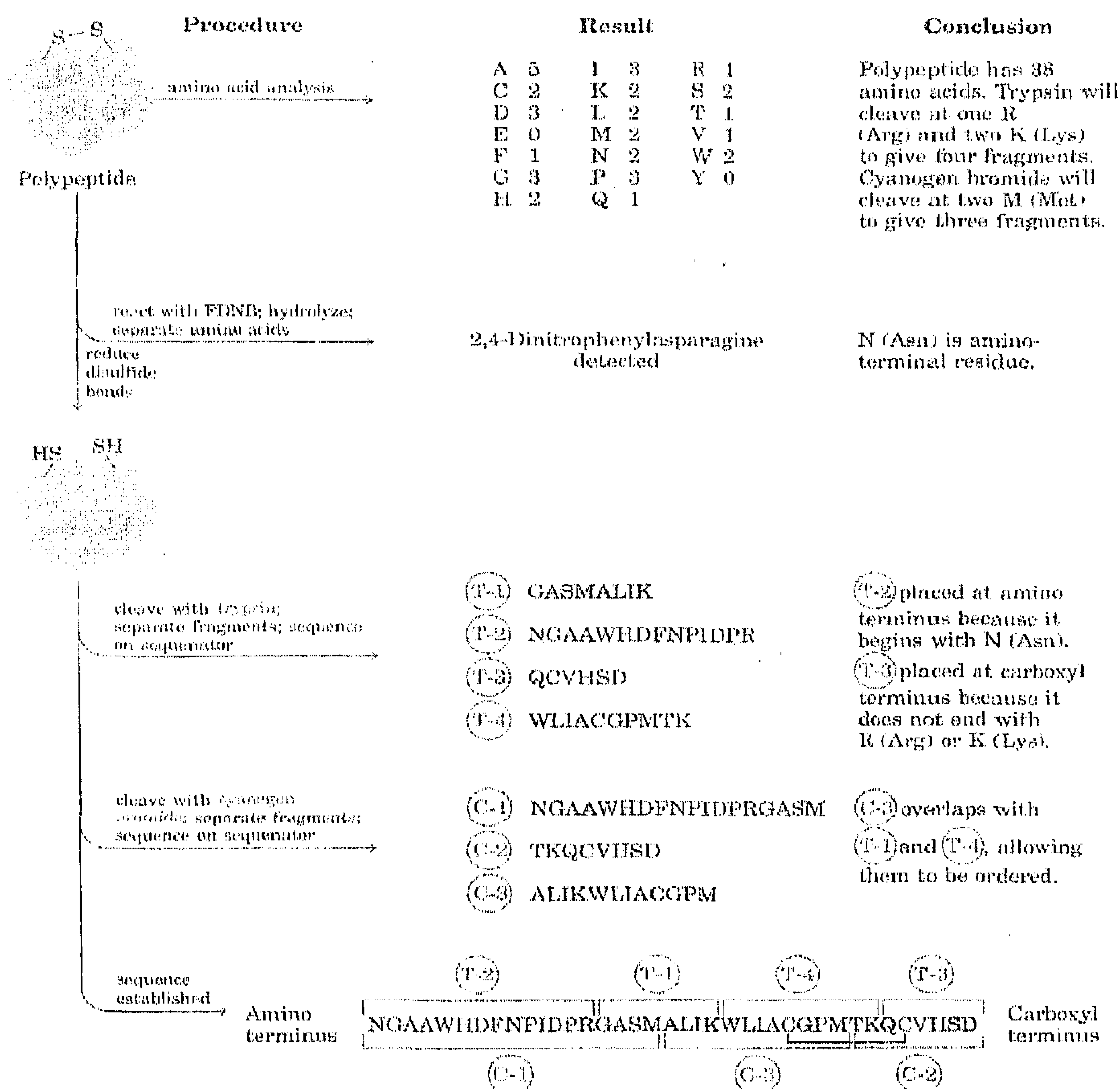
رسم (٦,١٧) طرق قطع عديد الببتيد Fragmentation

يتم هذا بطرق عدة منها ١- تفاعل السيانوجين بروميد مع عديد الببتيد . يقطع هذا الكاشف بعد الحامض الأميني مثيونين محولا إياه الى لكتون شبيه السيرين Homoserine Lactone . والأسهم تبين مكان القطع . ٢- إنزيم التربسين والذي يقطع بعد بواقي الأحماض الأمينية آرجنين وليسين (Voet and Stryer)



رسم (٦،١٨) وضع خريطة لترتيب الأحماض الأمينية

للتبسيط تم استخدام سلسلة قصيرة مستقيمة ١- تنتج كل معاملة عدد من القطع الصغيرة بعدد مواقع القطع زائد واحد. ٢- تفصل القطع بالحمل الكهربائي أو الكروماتوجرافيا بعد كل معاملة ٣- يتم التعرف على تكوين وترتيب الأحماض الأمينية في كل قطعة . ٤- ترتب القطع بناء على التداخل فيما بينها في ترتيب الأحماض الأمينية (Bohinski).



رسم(٦,١٩) معرفة ترتيب السلاسل الطويلة (البناء الأول)

١- معرفة تكوينها الكيميائي من الأحماض الأمينية .ومبين عدد الأحماض الأمينية ممثلة برموزها أحادية الأحرف. ومجمـــــوع عددها ٣٨ حامض أميني .واضح أن معاملة الببتيد بالتربسين سينتج أربع قطع لوجــود ثــلاث أمــاكن للقطع (سيقطع بعد الآرجنين R وعدده واحد وبعد الليسين K وعدده اثنان). و بروميد السيانوجين ســينتج ثــلاث قطع لكونه يقطع بعد اثنين من المثيونين M . ٢- معرفة الطرف النيتروجيني (بطريقة سانجر مــثلا المبينــة هنــا والموضحة لوجود الأسبارجين N) . ٣- تقطيع سلسلة عديد الببتيد باستخدام أ- التربسين مثلا وفصل القطع الناتجة(T-1, T-2, T-3, and T-4) ومعرفة ترتيبها من الأحماض الأمينية بطريقة التحليل الآلي Sequenator. واضــح إن القطعةT-2 تقع حيث الطرف النيتروجيني لوجود الأسبارجين N فــي طرفهــا النيتروجينـــي .والقطعـــة T-3 توضع حيث الطرف الكربوني لعدم وجود الليسين أو الآرجنين في طرفها الكربوني . لاحظ باســتثناء T-3 جميــع القطع تنتهي بالليسين أو الآرجنين . ب- الإعادة ولكن باستخدام بروميد السيانوجين . واضح إن القطعــةC-3 تقــع حيث الطرف النيتروجيني لوجود الأسبارجين N في طرفها النيتروجيني .والقطعة C-2 توضع حيــث الطــرف الكربوني لعدم وجود المثيونين M في طرفها الكربوني. ولاحظ التداخل في الترتيب بين القطع C-3 والقطــعT-1 و T-4 . وهذا يسهل ترتيبها . ٤- تحديد الترتيب لكامل السلسلة (Lehninger) .

معرفة البناء الأول من ترتيب الأحماض النووية

وهي طريقة غير مباشرة لمعرفة البناء الأول للبروتينات . ففي العقود الثلاثة الأخيرة من الألفية الثانية أصبح معرفة ترتيب الأحماض النووية من القواعد النيتروجينية أكثر يسراً منه للبروتينات. واصبح عزل وإكثار الحامض النووي عملاً آلياً وروتينياً واكثر يسرا وإنتاجية من فصل البروتينات . وبالتالي أصبح البناء الأول لكثير من البروتينات يعرف من خلال معرفة الترتيب للأحماض النووية. هذا مع العلم أن كثيرا من الجينات أحادية النسخة في الخلية ومجزئة Splitt Genes بترتيبات بينية غير مقروءة Introns . وأن ناتج عملية النسخ الأولي Primary Transcript يحدث له تغييرات كبيرة قبل الترجمة وبعد النسخ . إلا أن اكتشاف الإنزيم الناسخ بالمقلوب (العكسي) الفيروسي Reverse Transcriptase وتقنية أل PCR تغلبت على هذه المشاكل وسهلت هذه الطريقة .

ومع ذلك فان الطريقة المباشرة التقليدية لا يمكن الاستغناء عنها للأسباب التالية :

1- معرفة مواقع الروابط ثنائية الكبريت.

2- كثير من البروتينات يتم تحوير لبنائها الأول حديث التصنيع (بعد عملية الترجمة) من قطع أو تغيير لبعض بواقي الأحماض الأمينية .

3- صعوبة عزل الأليل (الجين) أو الرسول المشفر للبروتين. وهذا يتطلب معرفة البناء الأول للبروتين ولو جزء منه . وذلك لتصنيع وسيلة كشف (مسبار) وعزل Probe للرسول أو اللأليل . ويصنع الكاشف من عدد قليل من النيوكليوتيدات .وهو ذو بناء مكمل Complement للطرف 5¯ الحر من الرسول أو الأليل المراد فصله لغايات الإكثار والعزل ومعرفة الترتيب Sequencing.

4- أي خطأ في تحديد ترتيب الأليل (DNA) أو الرسول(mRNA) بإدخال أو إزالة لقاعدة نيتروجينية واحدة يغير إطار القراءة . وبالتالي التنبؤ في بناء البروتين الأول سيكون مختلف تماماً ابتداء من نقطة التغيير (الإدخال أو الإزالة).

5- كما أن الشيفرات الوراثية الثلاثية ليست متماثلة بالمطلق بين الكائنات الحية.

الفصل السابع

مستويات البناء الأربعة للبروتينات

مقـــدمــــة

ذكرنا أن البناء الأول للبروتين Primary Structure يحدد هوية وذاتية الجزيء. ويمثل البناء الأول مجموع الروابط الإلكترونية Electronic Configuration بالإضافة لنوع وعدد وترتيب بواقي الأحماض الأمينية .وهو الذي يحدد هيكل الجزيء الإلكتروني وبناءه الذري الثابت غير المتغير في أبعاده الثلاثة. وكسر رابطة إلكترونية واحدة وعمل أخرى يعني تكوين جزيء جديد ذي هوية وذاتية مختلفة .وبالتالي ذي وظيفة ونشاط مختلف.

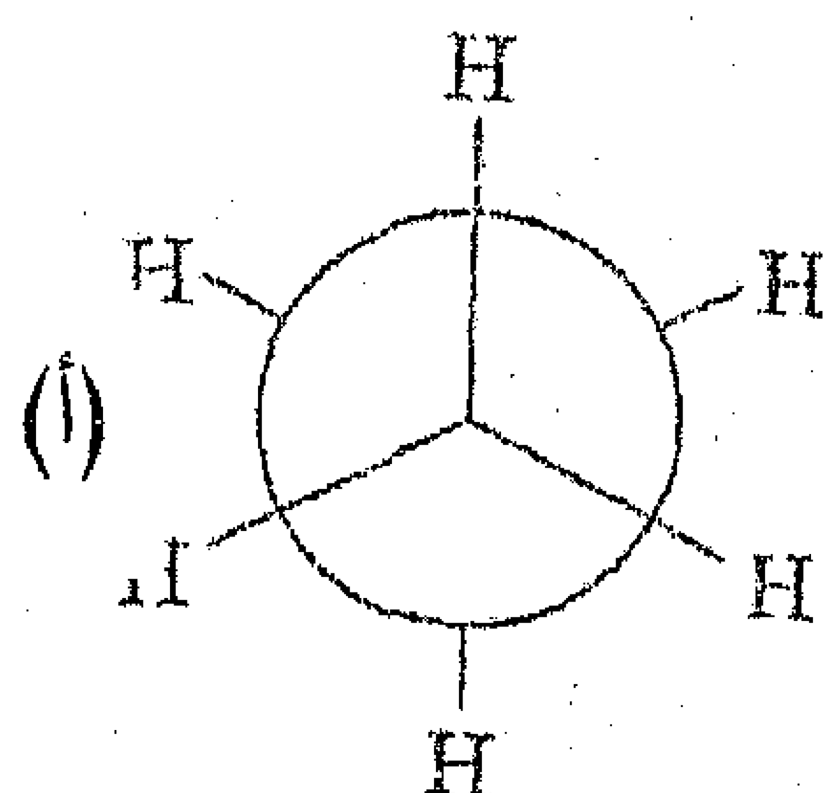
ويحدد هيكل الجزيء (البناء الذري – الإلكتروني) لمعظم المركبات الصغيرة وظيفة ذلك الجزيء وكذلك هويته وذاتيته . أما الجزيئات الكبيرة مثل البروتينات (عديد الببتيد) فان هيكل الجزيء الإلكتروني-الذري يكفي لتحديد ذاتية وهوية الجزيء ولكن ليس وظيفته . فالمحدد لوظيفة الجزيء هو شكله النهائي الطبيعي Conformation . فوظيفة كل البروتينات ملازمة لشكل معين للجزيء (أو لعدد قليل من الأشكال نسبيا) .

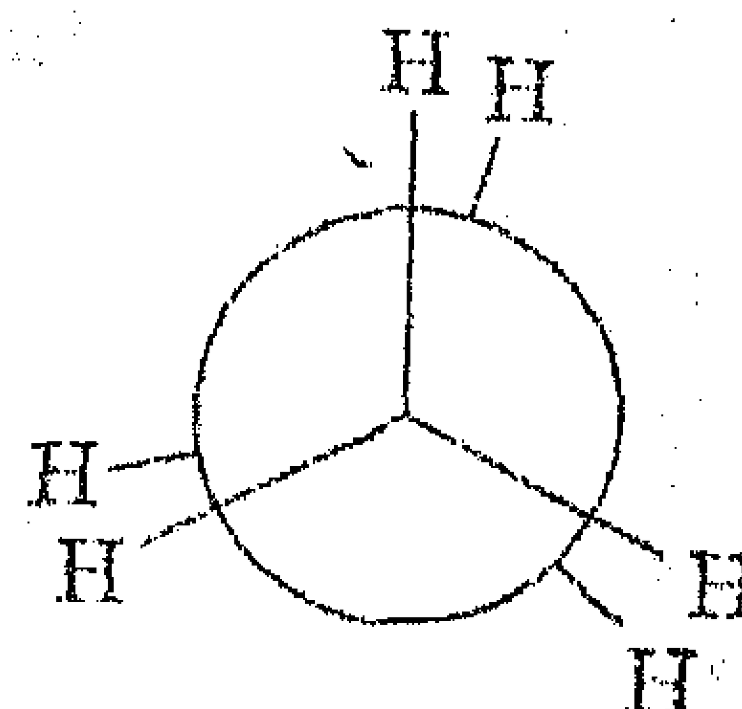
ويحدث التشكل أيضا للجزيئات الصغيرة . ولكن لعدم ارتباط وظيفة الجزيء بشكل معين فهي ليست ذات قيمة بيولوجية . مثلا جزيء الجلوكوز الحلقي يأخذ أشكالا عديدة أهمها وأكثرها انتشارا وثباتا هو شكل القارب وشكل الكرسي . وجزيء الإيثان (وكذلك جزيء أمين الايثانول) ذو أشكال عديدة لحرية الدوران حول الرابطة C-C. ولكن أكثرها تواجدا هو الشكل المنحرف (المتباعد) Staggered. وأقلها تواجدا هو الشكل المتطابق Eclipsed . ويمثل الشكل المنحرف

زاوية انحراف قيمتها 120 درجة بين ذرات الهيدروجين ويمثل الشكل المتطابق زاوية انحراف قيمتها صفر.

ولأن البناء الإلكتروني للرابطة الفردية نوع سجما Sigma مثل الرابطة C-C أسطوانيا ومتماثلا حول محور الارتباط , فحرية الدوران حول محور الرابطة C-C ممكنة . ومع كل هذا فان بعض الأشكال مفضلة على الأخرى لتواجد موانع فيزيائية كالتنافر بين ذرات الهيدروجين المتقاربة في الوضع المتطابق وعدم تواجد هذه الموانع في الوضع المنحرف . ووجود مجموعات كيميائية كبيرة مثلا على ذرتي الكربون أو على أحدهما سيزيد من الموانع الفيزيائية والكيميائية وبالتالي من الضغوط على حرية الدوران حول محور الرابطة كاصطدام مجموعات كبيرة عند الدوران لكبر أقطار فان در فالس لها (أكبر من المسافة بين المجموعتين). وتواجد شحنات متماثلة على مجموعتين لا يسمح بحرية الدوران لهما. فقري التنافر تفضل إبقاءهما في أبعد مكانين متاحين. ويشجع تواجد شحنات متباينة على مجموعتين تواجدهما بأقرب مسافة ممكنة بينهما. وهكذا تتنوع التداخلات بين المجموعات من مبعدة ومقربة. ومعظمهما كهربائية ثابتة (كهروستاتيكية Electrostatic) . وتضع مكونات الجزيء في أقل المواقع طاقة وأكثرها ثباتا (الشكل الطبيعي للجزيء) . إذن الموانع الفيزيائية تحد من حرية دوران المجموعات الكبيرة حول الروابط الفردية وتساعد على تفضيل شكل معين دون شكل آخر أو عدم تكوينه نهائياً. والسبب هو ارتفاع طاقة التنشيط (حاجز الطاقة) اللازمة لتحويل أحدهما إلى الآخر .

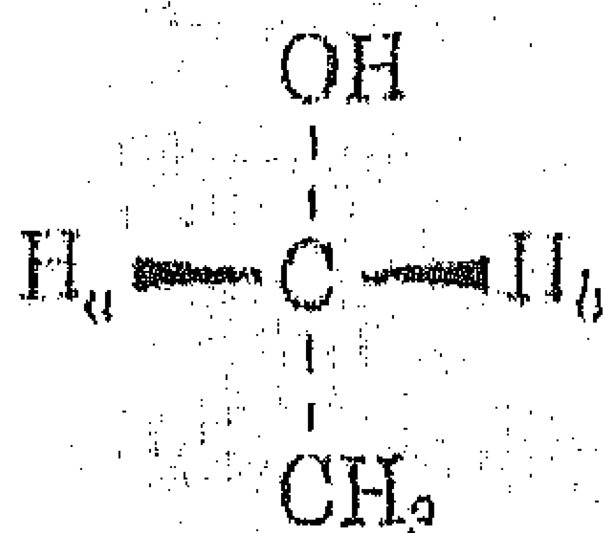
(أ)



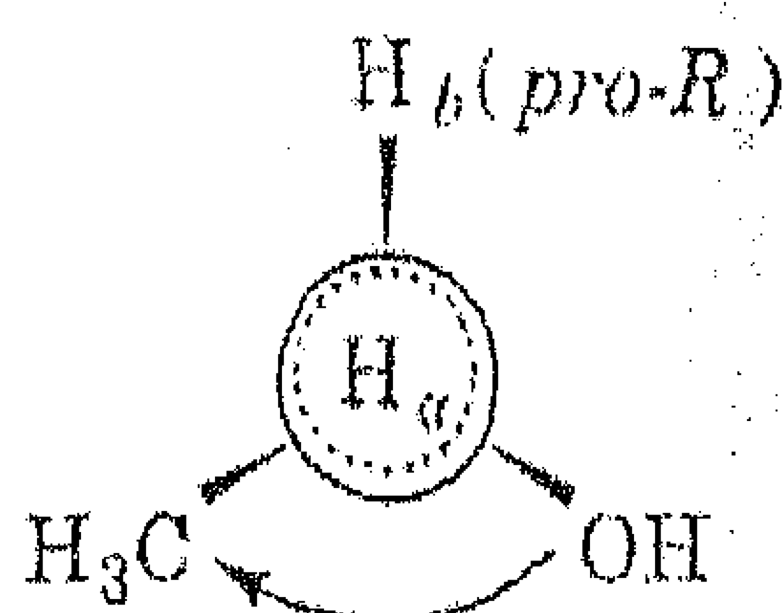


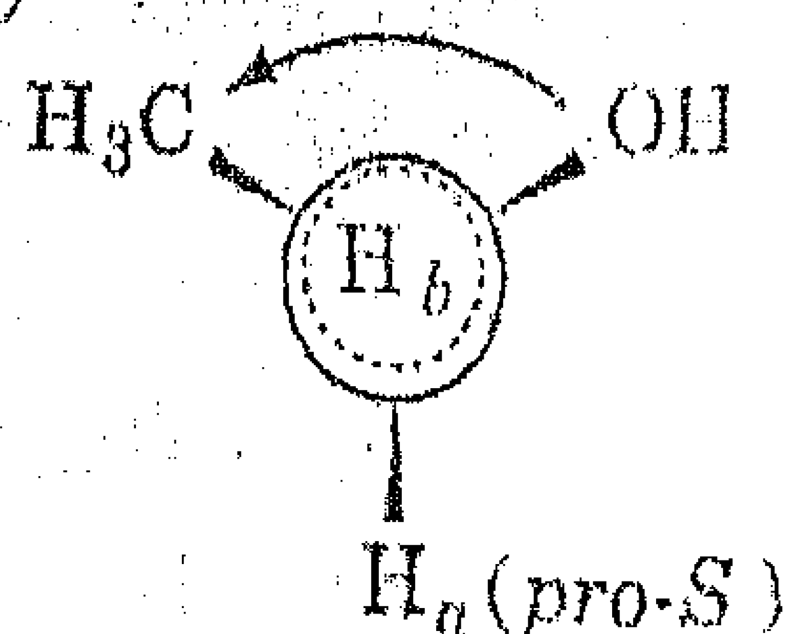
١ ٢

(ب)



١ ٢





رسم (٧,١) أ- الشكل ١-المنحرف ٢- المتطابق لغاز الإيثان Ethane بنموذج نيومان Newman ب- بناء كحول الايثانول .لاحظ أن H_a وH_b المتماثلة كيميائيا قابلة للتميز . فدوران الجزيء ١٨٠ درجة حول المحور العمودي لتغيير مواقع ذرتي الهيدروجين لا ينتج عنه منظر غير مميز للجزيء (لا ينتج عنه الجزيء الآخر) . والسبب أن الدوران أدى أيضا إلى تغيير في مواقع المجموعات الأخرى المختلفة كيميائيا (OH وCH_3).١- النظر من C_1 لذرة الهيدروجين H_a (Pro-S hydrogen) الممثلة بالدائرة المنقطة .٢- النظر من C_1 لذرة الهيدروجين H_b (Pro-R hydrogen) الممثلة بالدائرة المنقطة .(Voet).

تشكل البروتينات :

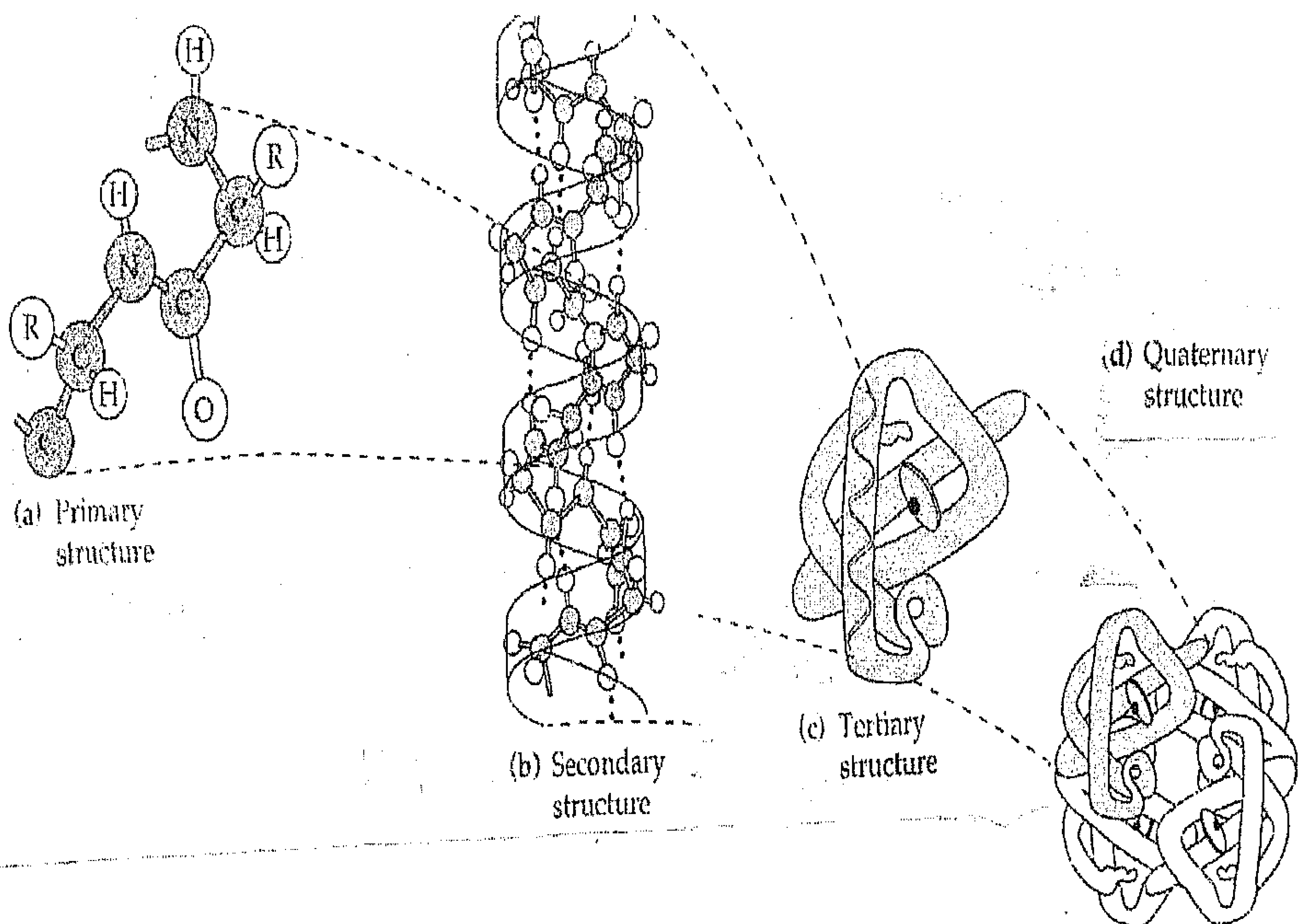
تعزى إمكانية تكوين شكل بعينه (الشكل الطبيعي النشط) لجزيء عديد الببتيد لحرية الدوران حول الروابط الفردية Cα−C و Cα-N في سلسلة عديد الببتيد .وهو نتيجة لطاقة الحركة المتواجدة في كل الجزيئات . وهو أيضا نتيجة لوجود الموانع الفيزيائية وعدم إمكانية الدوران حول الرابطة الببتيدية C-N ذات الطبيعة الزوجية ولو جزئيا . فتساهم الرابطة الببتيدية والموانع الفيزيائية لحربة حركة المجموعات الجانبية وخاصة الكبيرة لبعض الأحماض الأمينية على تفضيل شكل بعينه دون آخر .

ويتم تثبيت الشكل النهائي الطبيعي النشط. بعمل جميع أنواع التداخلات غير الإلكترونية الضعيفة (روابط الكره للماء و/أو روابط هيدروجينية و/أو روابط أيونية) ورابطة السلفايد الثنائية S-S الإلكترونية إن وجدت بين مجموعات مختلفة في الجزيء . وهناك فرص واحتمالات عديدة متاحة لعمل هذه التداخلات غير الإلكترونية . وبالتالي تكوين أشكال عديدة . ومع كل هذا مجموع هذه التداخلات تفضل تكوين شكل معين (أو عدد من الأشكال) على أشكال أخرى عديدة جدا ممكنة التكوين . فكل هذه العوامل تسمح بتكوين عدد محدود الاحتمالات من التداخلات عند تصادم المجموعات معا. وثبات شكل معين على أشكال أخرى عديدة وممكنة التواجد هو نتيجة لعددها الضخم . فتمثل الروابط غير الإلكترونية القوى المثبتة للشكل الأكثر ثباتا وشيوعا والأقل طاقة.

والسبب أن التشكل عملية تلقائية منتجة للطاقة كما أن تكوين الروابط عملية منتجة للطاقة .فالشكل الأكثر ثباتا وبالتالي شيوعا هوالذي يمتلك أكبر عدد ممكن من التداخلات . ولضعف هذه الروابط , فمن الممكن لهذه الأشكال المتباينة للجزيء أن تتحول فيما بينها تحت ظروف فسيولوجية معتدلة . أي تتواجد في حالة اتزان .

ويبدأ التشكل لعديد الببتيد أثناء التصنيع على الرايبوزومات في وسط مائي ذي مواصفات كيميائية وفيزيائية ثابتة من درجة حرارة وحموضة وقوة أيونية وضغط وقطبية وخلافه . ويحدث التشكل غالبا دون تغيير في بناء الجزيء الكيميائي (البناء الأول).

وهناك أربع مستويات لبناء البروتين مبينة بالرسم المرفق .



رسم (٧,٢) المستويات الأربعة لبناء البروتين

١-البناء الأول Primary Structure. وهو ترتيب الأحماض الأمينية في سلسلة عديد الببتيد المرتبطة معا بروابط الببتيد الإلكترونية .٢-البناء الثاني Secondary Structure. وهو البناء المثبت بروابط هيدروجينية فقط بين مكونات العمود الفقري .وهو على نوعين : (أ) الشكل الحلزوني ويدعى α-helix (ب) شكل الصفيحة المنبسطـــة – بيتا β-Pleated Sheet والمتعرجة قليلا (غير مبين هنا) (٣) - البناء الثالث Tertiary Structure هو الشكل النهائي الكروي لسلسلة واحدة من عديد الببتيد . ويتطلب تكوينه المزيد من الانحناء والانثناء وتكوين المزيد من جميع أنواع التداخلات (الروابط) المختلفة بين المجموعات الجانبية لبواقي الأحماض الأمينية المتنوعة بتنوع سلاسل الببتيد ٤- البناء الرابع Quaternary Structure هو الشكل النهائي الطبيعي النشط للبروتين المكون من تجمع تلقائي لعدد (اثنين أو أكثر) من سلاسل عديد الببتيد ذات البناء الثالث . والتي تعرف بوحدات البناء البروتينية Monomers or Subunits . في هذا المستوى من البناء اثنتان أو أكثر من سلاسل عديد الببتيد تتداخل معا لتكوين البروتين النشط الطبيعي . (Becker and Deamer, 1993)

البناء الثاني لسلسلة عديد الببتيد :

كان جل اهتمام العالم لينص – بولينج Linus Pauling وروبرت كوري Robert Cori معرفة الشكل الذي يتخذه العمود الفقري لسلسلة عديد الببتيد في الخلية لتصبح كروية ثابتة البناء . وتنبأ العالم بولينج بوجوب وجود الارتباط المنظم والمكرر بروابط هيدروجينية بين كل مجموعة كربونيل ومجموعة NH تبعدهما أربعة من بواقي الأحماض الأمينية على طول العمود الفقري لسلسلة عديد الببتيد . ويحقق هذا النمط من الارتباط أقصى عدد ممكن من هذه الروابط. وبالتالي يحقق أقصى درجة من الثبات للجزيء . فنوع الروابط الممكن تكوينها بين ذرات العمود الفقري لسلسلة عديد الببتيد هو الروابط الهيدروجينية فقط . والمجموعات القادرة على عمل مثل هذه الروابط هي مجموعة الكربونيل C=O− ومجموعة الإمينو NH− لرابطة الببتيد . ويتم الربط بين ذرة الأكسجين سالبة الشحنة جزئيا وذرة الهيدروجين موجبة الشحنة جزئيا . وتتكون الرابطة الأقوى (ذات درجة عالية من الثبات نسبيا) بين مجموعة الكربونيل لجزيء رقم × مع جزيء رقم(×+4). وهكذا يتوالى تكوين الروابط الهيدروجينية مع توالي الإضافات للأحماض الأمينية أثناء التصنيع على الرايبوزومات .

إذن يعزى تشكل سلسلة عديد الببتيد لإمكانية عمل عدد كبير من الروابط الهيدروجينية بين الذرات المكونة للعمود الفقري. وهي الذرات المشتركة بين جميع الأحماض الأمينية. وتؤدي هذه الروابط الداخلية للجزيء Intra Molecular Interactions إلى تكوين أشكال مشتركة بين جميع البروتينات تعرف مجتمعة بالبناء أو المستوى الثاني Secondary Structure في تشكل البروتين. ونظرا للتماثل الكامل في بناء العمود الفقري لجميع سلاسل عديد الببتيد (البروتينات) والقوى المثبتة لهذا البناء فانه من المنطق أن يتماثل هذا البناء لجميع سلاسل الببتيد.



رسم (٧,٣) لينص بولينج Linus Pauling الحائز على جائزة نوبل مرتين مع نموذج لجزيء من البروتين. وهو المقترح لمعظم المبادئ الأساسية في تشكل البروتينات.

ومن أكثر الأشكال انتشارا في الطبيعة هو الشكل الحلزوني ألفا وصفائح بيتا .

الشكل الحلزوني -ألفا :

يعتبر الشكل الحلزوني -ألفا أحد أهم أشكال البروتينات الأكثر شيوعا . وهو بناء منتظم ومحدد الأبعاد . فهو بناء لولبي أسطواني يميني الدوران وعالي الثبات للعدد الكبير من الروابط الهيدروجينية المثبتة له .

ولقد تم التنبؤ به من قبل العالم لينص بولينج وروبرت كوري عام ١٩٥١ قبل اكتشافه في البروتينات . وإمكانية التنبؤ ممكنة لمحدودية العوامل المسببة والمشاركة في تكوين هذا البناء (الشكل) . ويعزى هذا البناء لوجود ذرتي

الأكسجين والنيتروجين للرابطة الببتيدية المكونة للعمود الفقري والمشاركة في روابط قطبية . وهذا يفسر مقدرة العمود الفقري لسلسلة عديد الببتيد على عمل روابط هيدروجينية داخلية بشكل منتظم على طول العمود الفقري. وتؤدي هذه الروابط (التداخلات) مع إمكانية الدوران حول الروابط C– Cα و N–Cα وليس حول C-N إلى التفاف العمود الفقري إلى شكل حلزوني متماسك البناء على شكل قضيب ذو الخصائص والأبعاد التالية :

1- كل مجموعة كربونيل مرتبطة برابطة هيدروجينية مع مجموعة إمينو NH وتفصلهما بواقي أربعة أحماض أمينية .

2- الروابط الهيدروجينية المتكونة مستقيمة ومتوازية لمحور الحلزونة تقريبا.

3- السلاسل الجانبية متجهة بعيدا عن محور الحلزونة للخارج وللخلف قليلا ومتراصة بما تسمح به مسافات فان در فالس .

4- قطر الحلزونة (اللولب) 6 أنجستروم .

5- يلزم 3.6 حامض أميني لتكوين دورة حلزونية كاملة .

7- يرتفع كل حامض أميني (أو كل مجموعة جانبية أوكل ذرة كربون ألفا)عن سابقه بمقدار 1.5 أنجستروم (بدل 3.6 أنجستروم) . ويصبح كامل الارتفاع لكل دورة كاملة هو 5.4 أنجستروم .

8- المجموعات الجانبية موزعة على سطح الاسطوانة الحلزونية غالبا بنظام يسمح بحدوث التداخلات بعيدة المدى المؤدية إلى تكوين أشكال أخرى . فمثلا أحد الجوانب للسلسلة قد يكثر فيه الأحماض الأمينية القطبية . بينما تكثر الأحماض غير القطبية على الجانب الآخر .

9- عدد الذرات المتعاقبة والموصلة بين كل رابطة هيدروجينية يساوي 13 ذرة .ولهذا يعرف البناء الحلزوني ألفا بالبناء (N_{13}) 3.6 . وذلك للتذكير بعدد الأحماض الأمينية اللازمة لعمل الدورة الكاملة. ويدعى الشكل الموصف بالحلزونة -ألفا لتمييزه عن أشكال أخرى أقل شيوعا .

ويتم تكوين الشكل الحلزوني للبروتينات المتواجدة في الأوساط غير القطبية (كالأغشية الخلوية) أيضا. ويكون أكثر ثباتا لزيادة قوة الروابط الهيدروجينية في الأوساط غير القطبية. وتصنع مثل هذه البروتينات على الشبكة الإندوبلازمية الخشنة وتوجه إلى غشاء الشبكة الإندوبلازمية أثناء الترجمة بترتيب الإشارة Signal sequence. وتتواجد في بروتينات الأغشية بواقي الأحماض الأمينية القطبية على أحد جوانب السلسلة متجهة بعيدا عن الطبقة الدهنية . بينما تتواجد على الجانب الآخر بواقي الأحماض الأمينية غير القطبية مرتبطة بروابط الكره للماء مع الطبقة الدهنية .

موانع تكوين الشكل الحلزوني

لقد سبق أن ذكرنا أن جميع البروتينات ذات النشاط البيولوجي كروية الشكل. وهذا لا يتفق مع البناء الأسطواني الحلزوني الممتد .ويفسر هذا بوجود موانع فيزيائية وكيميائية تمنع تواجد بعض الأجزاء من العمود الفقري في الشكل اللولبي المنتظم .وهذه الأجزاء تعمل كوصلات بين القطع الحلزونية وتسمح بتكوين الشكل الكروي (البناء الثالث للسلسلة) . ومن الموانع غير المشجعة على تكوين الشكل الحلزوني نذكر :

1- وجود الحامض الأميني برولين الحلقي .فهو يفتقر لذرة هيدروجين لعمل الرابطة الهيدروجينية.

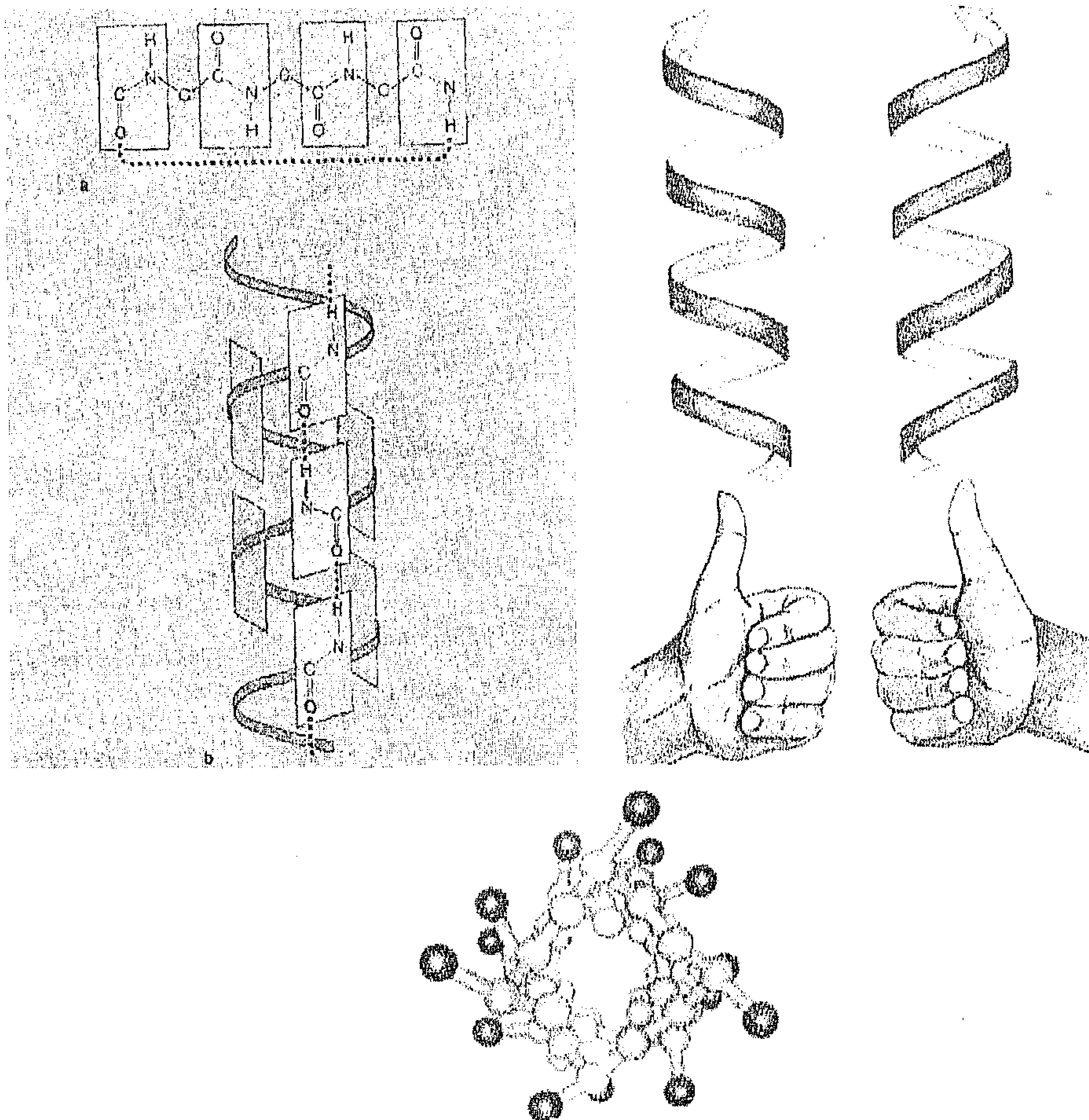
2- وجود تجمع لعدد من بواقي الأحماض الأمينية متماثلة الشحنة .وهذا يوجد قوى تنافر تضعف وتمنع تكوين البناء الحلزوني المنتظم .فالتنافر الكهربائي أقوى من الروابط الهيدروجينية .

3- وجود تجمع لأكثر من حامض أميني متشعب لذرة الكربون بيتا. وهـذا يعيق تكوين الروابط الهيدروجينية لعـدم إمكانية التقارب اللازم بين المجموعات المتداخلة. فمثلا وجود مجموعة الميثيل للحامض الأميني آيزولوسين على ذرة الكربون بيتا يعيق الالتفاف الضروري لعمل الرابطة الهيدروجينية.

4- وجود تجمع لأكثر من حامض أميني ذي مجموعة جانبية صغيرة الحجم كتلك للحامض الأميني جليسين.وهذه المجموعات الصغيرة ضرورية لتكوين الشكل النهائي الكروي .فهي تسمح بعمل تداخلات أخرى منتظمة أو غير منتظمة .كما وتسمح بتكوين الانحناء بيتا B-Turn .

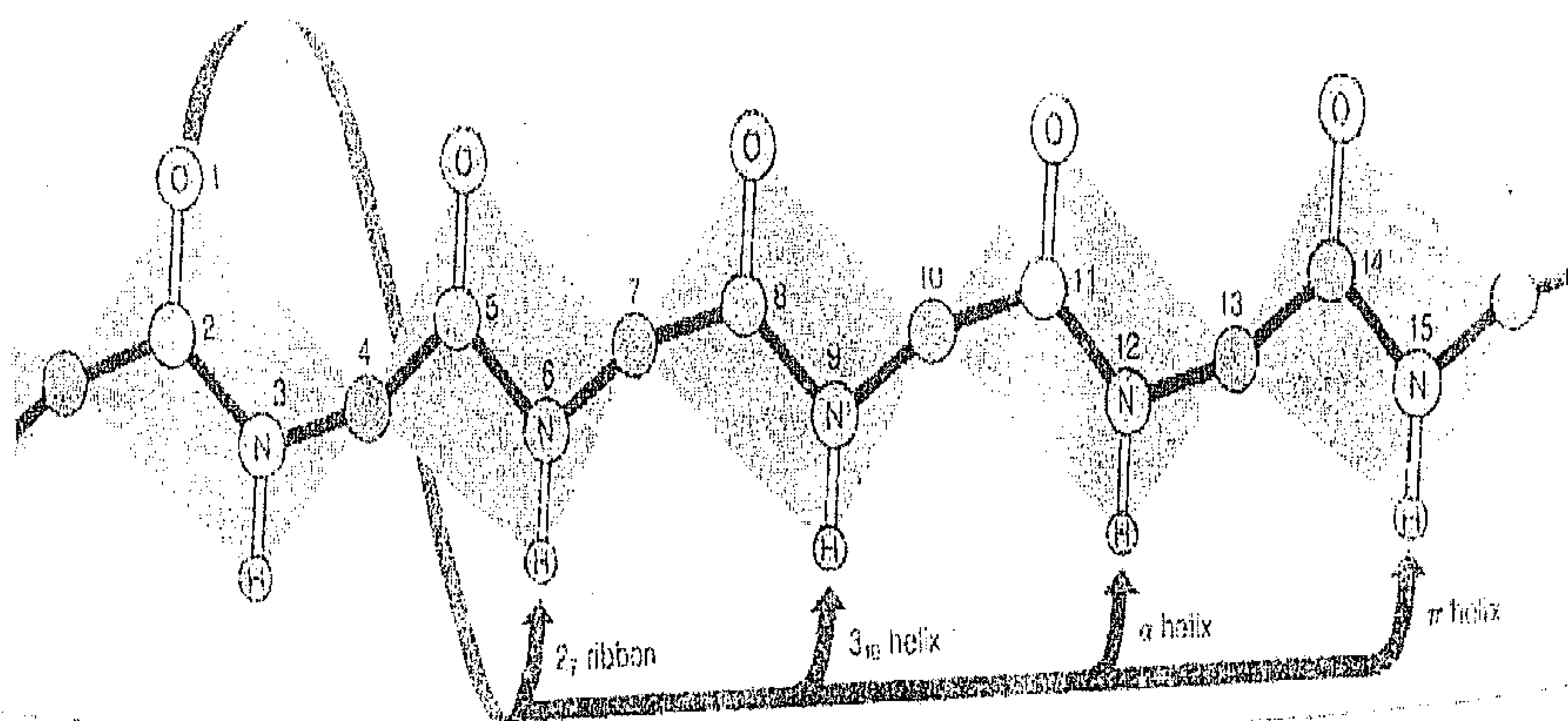
نوجز ما ذكر بأن نمو البناء الحلزوني في البروتينات الكروية المثبت، بروابط هيدروجينية داخلية السلسلة Intra Chain Hydrogen Bonding بين ذرات العمود الفقري لا يستمر مع استمرار إضافة الأحماض الأمينية أثناء الترجمة وإنما يتوقف لبعض الأحماض الأمينية. ويعاود الاستمرار مرة أخرى وهكذا . وتكون النتيجة تكوين عدد من القطع الحلزونية مختلفة الطول والترتيب من بواقي الأحماض الأمينية في سلسلة عديد الببتيد .

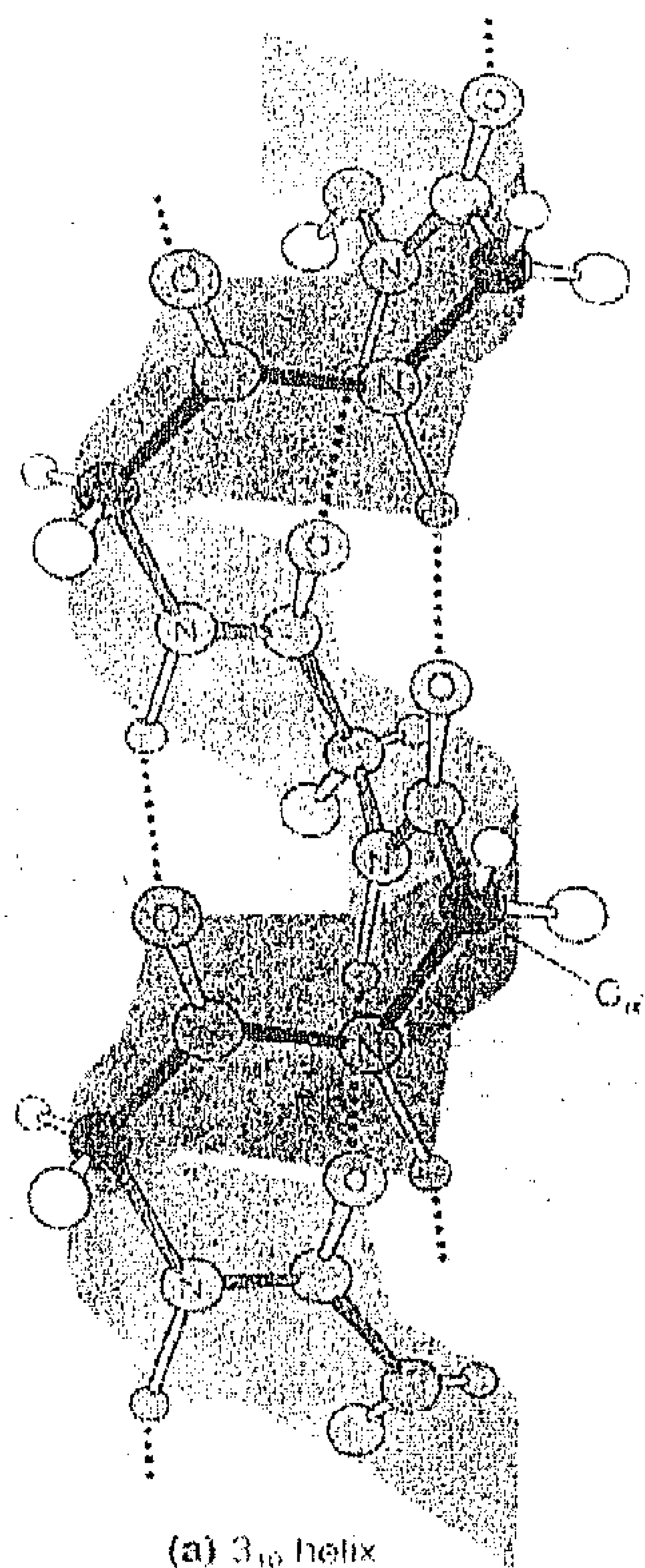
ويختلف البناء الحلزوني باختلاف البروتينات . فالبروتينات الليفية الداعمة مثل الكيراتينات – ألفا تتكون بالكامل من بناء حلزوني –نوع ألفا. بينما تتفاوت النسبة في البروتينات الكروية من الصفر% إلى ما قد يصل إلى 75% من بواقي الأحماض الأمينية .

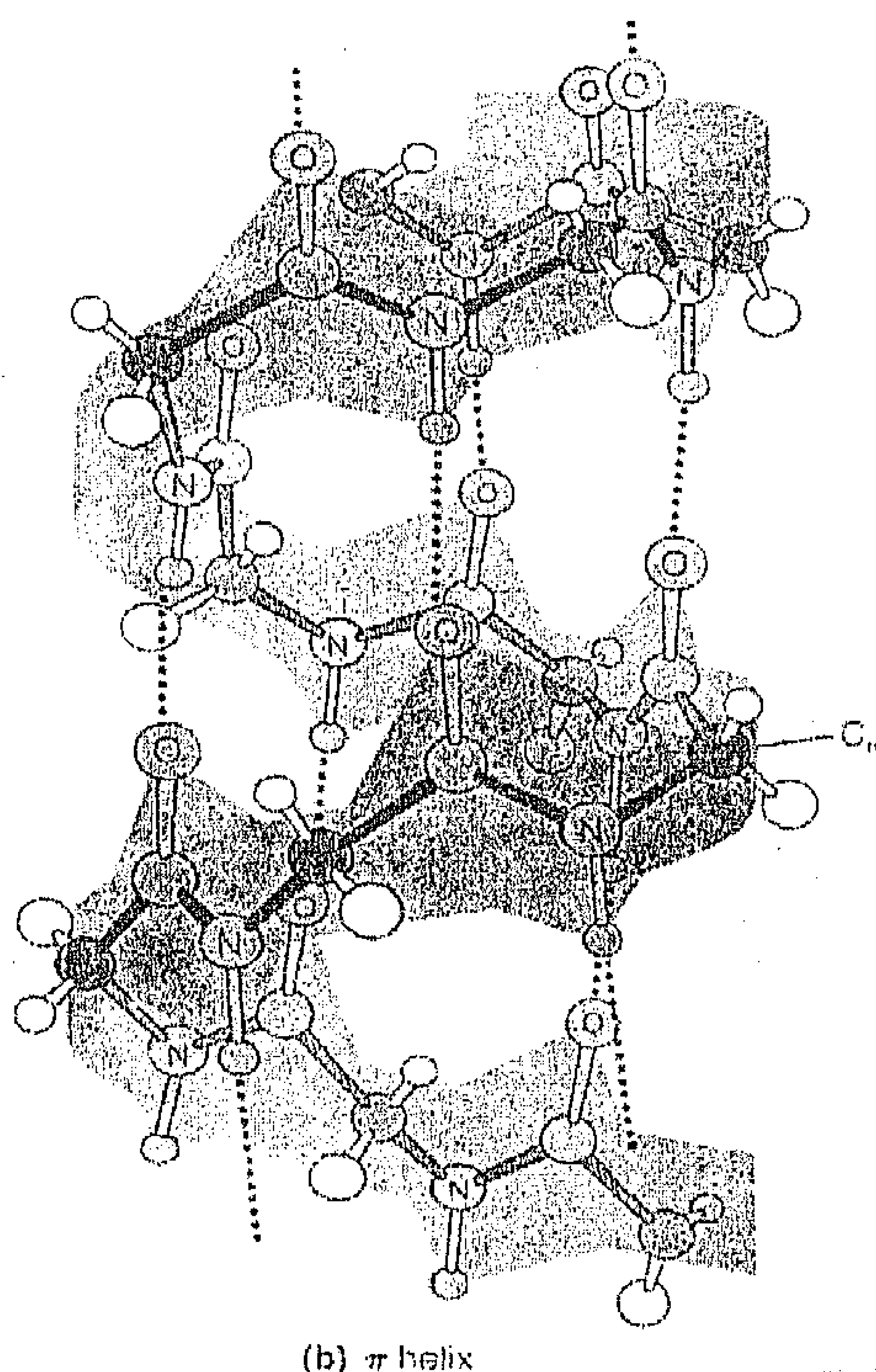


رسم (٧,٤) البناء الثاني للبروتينات

١- البناء الحلزوني – ألفا α-helix يميني الدوران . تتكون الرابطة الهيدروجينية بين ذرة الأكسجين لأحد الأحماض الأمينية وذرة الهيدروجين لجزيء يليه في الترتيب ويبتعد عنه بأربعة أحماض أمينية وبعدد من الذرات بينهما يساوي ١٣ . وهناك ما يلزم ٣,٦ من بواقي الأحماض الأمينية لتكوين دورة حلزونية واحدة بارتفاع قدره ٥,٤ نانومتر لكل دورة . معنى هذا أن كل حامض أميني يعلو سابقه (يبتعد عن سابقه) بمقدار ١,٥ نانومتر . وبالنظر إلى البناء من أحد الأطراف باتجاه محور الحلزونة يبدو الشكل الدائري المبين وبروز بواقي الأحماض بعيدا عن المحور . وفي البروتينات ذات الدور الداعم تكون كامل السلسلة في هذا الشكل كما هو في كيراتينات –ألفا. بينما في البروتينات الكروية أجزاء من سلسلة عديد الببتيد تكون قطع حلزونية متصلة معا بأجزاء ليست ذات شكل محدد . ومبين كيف يمكن التمييز بين لولب يميني الدوران ويساري الدوران بالنظر مع اتجاه الإبهام . فتلك المتلولبة مع أصابع اليد اليمنى(مع عقارب الساعة) هي يمينية .(Campbell , Stryer and Lehninger).







رسم (٧,٥) أنواع أخرى من البناء الثاني الحلزوني .وتسمى هذه بعدد الأحماض الأمينية اللازمة لعمل دورة كاملة وبعدد الذرات المتواجدة بين الروابط الهيدروجينية . فمثلا 2_7 تعني أن عدد الأحماض الأمينية ٢ وان عدد الذرات بين CO وNH لعمل رابطة هيدروجينية بينهما هو ٧ . وحلزونة ألفا الأكثر تواجدا في البروتينات يرمز لها بالرمز 3.6_{13} . والحلزونة 3_{10} متواجدة بنسبة ضئيلة .أما الحلزونة 4.4_{16} غير متواجدة . (Mathews)

صفائح -بيتا المنبسطة :

تتواجد بروتينات كروية أو ليفية أخرى في شكل آخر يسمى صفائح بيتا المنبسطة β-Pleated Sheet والتي تتكون من سلاسل من عديد الببتيد مرتبة جنبا إلى جنب بالتوازي متماثل القطبية Parallel أو مضاد القطبية Anti Parallel. والقطبية هنا تشير إلى طرفي سلسلة عديد الببتيد : الطرف النيتروجيني الحر والطرف الكربوكسيلي الحر. فتنتظم السلاسل في البروتينات الليفية أو القطع للسلسلة الواحدة في البروتينات الكروية بالتوازي بطريقتين: متماثل القطبية أو التوازي Parallel أو غير متماثلة القطبية (مضادة التوازي) Anti Parallel . ويؤدي تواجد الطرف النيتروجيني للقطع أو لسلاسل عديد الببتيد في نفس الجانب إلى تكوين صفائح بيتا متماثل القطبية (المتوازية) Parallel . بينما يؤدي تواجد الطرف النيتروجيني بالتناوب مع الطرف الكربوكسيلي في نفس الجانب إلى تكوين صفائح بيتا مضادة التوازي Anti Parallel.

وتثبت صفائح بيتا نتيجة لتكوين الروابط الهيدروجينية العديدة بين ذرات العمود الفقري لمناطق من نفس السلسلة الواحدة في البروتينات الكروية أو بين سلاسل متجاورة في البروتينات الليفية. ويفضل هذا النوع من البناء الترتيبات الغنية في الأحماض الأمينية صغيرة الحجم مثل الجليسين والسيرين والألانين .

فمثلا في بروتين الفيبروين Fibroin المكون للحرير, تنتظم سلاسل عديد الببتيد جنبا إلى جنب في نظام مضاد التوازي وتثبت معا بروابط هيدروجينية بينية Inter Chain Hydrogen Bonding بين ذرات العمود الفقري -CO...HN- .

وتمتلك بعض البروتينات الكروية مثل هذا البناء. فيتم الانحناء للسلسلة الواحدة على نفسها بمقدار 180^0درجة بما يعرف بانحناء – بيتا أو (Reverseturn). بهذا تنتظم قطع من نفس السلسلة جنبا إلى جنب وتثبت بروابط هيدروجينية داخلية Intra Chain Hydrogen Bonding بين مجموعات الكربونيل والإمينو المتقابلة في

عمودها الفقري. ويكفي لتكوين النوع مضاد (التوازي)القطبية وجود انحناء بيتا في نفس السلسلة. بينما يتطلب النوع متماثل التوازي وجود وصلة حلزونية أو وصلة غير منتظمة الشكل لوضع قطع من نفس السلسلة متماثلة القطبية عند الأطراف.

وصفائح بيتا لا تتمدد بالشد كما هو الحال للبناء الحلزوني. ولكنها ذات مرونة عالية وملمس ناعم .

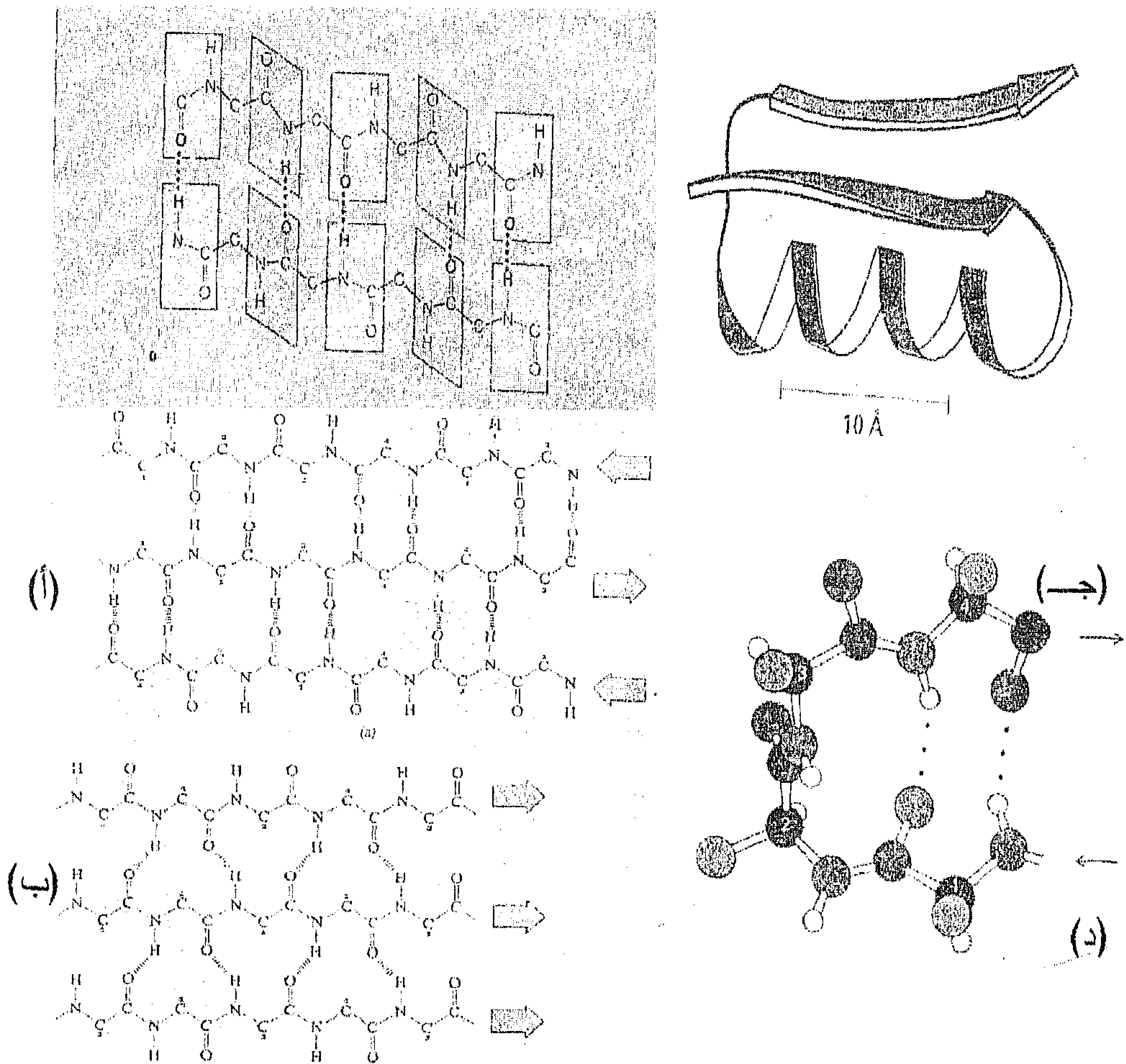
والروابط الهيدروجينية ليست المسؤولة الوحيد عن ثبات البناء الثاني. فيتكون البناء الثاني على الرغم من غياب الروابط الهيدروجينية وبنفس الثبات لسلسلة من عديد البرولين أو لسلسلة من عديد الجليسين . إذن يمكن القول أن البناء الثاني هو نتيجة موانع فيزيائية وضغوط طبيعية في البناء النهائي المتراص لعديد الببتيد. وتكوين اكبر قدر ممكن من البناء المتراص وزيادة التداخلات بين المجموعات المختلفة هو المسؤول عن تكوين وثبات البناء الثاني .

وتتواجد هذه القطع من وحدات البناء الثاني (الحلزونية أو صفائح بيتا) بشكل غير محدد وتعرف تجاوزا بالبناء اللولبي العشوائي Random Coil. على الرغم من أن البناء الحلزوني وصفائح بيتا ليست عشوائية البناء. فكل منها منتظم البناء والشكل. وإنما المقصود هنا غياب الشكل المحدد لمجموع هذه القطع. فهو يوصف العلاقة العشوائية بين هذه القطع .

ويحدد مقدار البناء الثاني في البروتينات المختلفة البناء الأول لعديد الببتيد . فتتواجد سائدة في البروتينات الليفية مثل الحرير والكيراتينات –ألفا وبيتا . وأقل من ذلك في البروتينات الكروية للإبقاء على قطع من عديد الببتيد تسمح بتكوين الشكل الكروي .

وتحوي معظم البروتينات الكروية كلا النوعين من البناء الثاني وبمعدل 31% حلزونة – ألفا 28% فيحة بيتا. ومثل هذه البروتينات نذكر: الليسوزايم Lysozyme وكربونيك انهيدريز Carbonic Anhydrase وكربوكسي ببتيديز –أ Carboxypeptidase-A وتريوز فوسفات ايزومريز Triose Phosphate Isomerase من الإنسان. والبروتين كونكافالين أ Concavalin A يخلو من البناء الحلزوني ويحوي نسبة كبيرة من صفائح بيتا. ويفتقر كل من الميوجلوبين والهيموجلوبين لصفائح بيتا .

إذن يمثل البناء الثاني شكل العمود الفقري المنتظم في البروتينات. ويشمل البناء الحلزوني –ألفا وصفائح بيتا وما يوصلهما معا من وصلات وانحناءات.ويثبت البناء الثاني نوعا واحدا من الروابط غير الإلكترونية وهي الروابط الهيدروجينية الداخلية Intra Chain H-Bonding في البروتينات الكروية والروابط الهيدروجينية البينية Inter Chain H-Bonding في البروتينات الليفية. وهو على درجة عالية من الثبات لإمكانية تكوين العدد الأقصى من الروابط الهيدروجينية. والتي تعرف في البروتينات الكروية بالتداخلات قصيرة المدى Short Range Interactions لكونها بين ذرات متقاربة في الجزيء الكروي . كما أن تكوينها يسبق حدوث التداخلات بعيدة المدى Long Range Interactions المثبتة لمستوى البناء الثالث لعديد الببتيد .



رسم (٧،٦) البناء الثاني للبروتينات

الصفيحة المنبسطة – بيتا β-Pleated Sheet .وهي سلاسل من عديد الببتيد مرتبة جنبا إلى جنب بالتوازي أ–مضاد القطبية Anti Parallel .ويتعاقب الطرف النيتروجيني مع الطرف الكربوني لكل سلسلة عند أحد الأطراف لكامل الصفيحة. ومبين العمود الفقري والروابط الهيدروجينية بين السلاسل المتجاورة. والمجموعات الجانبية ممتدة خارج الصفيحة. ويتواجد مثل هذا البناء في بروتين الفيبروينFibroin المكون للحرير وفي البروتين المكون لبيوت العناكب. ب– متماثل القطبية Parallelحيث يتواجد الطرف النيتروجيني لكل سلسلة عند أحد الأطراف لكامل الصفيحة. في البروتينات الكروية ج–يتطلب تواجد قطع متماثلة القطبية Parallel وجود وصلة حلزونية بنظام β α β. د– ويتطلب تواجد قطع مختلفة القطبية Anti Parallel انحناء نفس السلسلة على نفسها ويعرف بانحناء بيتا β-Turn . في هذا النموذج من انحناء بيتا فان أل NH و أل CO لباقي الحامض × مرتبطة بروابط هيدروجينية مع ألـ CO و أل NH لباقي الحامض ×+٣ على التوالي . وينتج عن هذا شكل البكلة Hair Pin. وتتواجد السلاسل الجانبية بارزة أعلى واسفل الصفيحة– بيتا.(Campbell , Stryer and Lehninger)

البناء الثالث:

تكوين البناء الثاني ليس نهاية المطاف في تشكل سلسلة عديد الببتيد في البروتينات الكروية. فما زالت الفرصة قائمة لمزيد من التشكل بتكوين المزيد من التداخلات الداخلية بين المجموعات الجانبية للأحماض الأمينية وتلك التي لم تنتظم بعد في البناء الثاني. والتداخلات بين المجموعات الجانبية متباينة بتباين السلاسل الجانبية في عديد الببتيد. والسبب هو تعدد وتنوع العناصر المشاركة في تكوينها. فجميع أنواع التداخلات غير الإلكترونية يتم تكوينها بين هذه المجموعات بالإضافة للرابطة الإلكترونية (S-S). وجميعها تشارك في ثباته بنسب متفاوتة .ونهذا يصعب التنبؤ بها كما هو الحال في البناء الثاني على الرغم من المحاولات العديدة لذلك . فليس من الممكن التنبؤ بالبناء الثالث للبروتينات . إذن التداخلات الداخلية المثبتة للبناء الثالث هي تداخلات متنوعة ويحكم تكوينها فقط نوع وعدد وترتيب المجموعات الجانبية على طول العمود الفقري. والناتج النهائي لمجموع هذه التداخلات غير الإلكترونية هو شكل كروي فريد البناء ثلاثي الأبعاد وذو دور بيولوجي محدد .

وهناك نوعان من التداخلات الداخلية Intramolecular Interactions في مستوي البناء الثالث لسلسلة عديد الببتيد . الأولى بين عناصر العمود الفقري المشترك والمتواجدة في جميع السلاسل . وتعرف بالتداخلات قصيرة المدى Short Range Interactions وجميعها روابط هيدروجينية داخلية Intra Chain H-Bonding . والثانية بين المجموعات الجانبية المتباعدة غالبا والمتباينة بتباين السلاسل الببتيدية . وتسمى بمجموعها بالتداخلات بعيدة المدى Long Range Interactions . وتؤدي بمجملها إلى تكوين البناء الثالث.

إذن يمثل البناء الثالث الشكل النهائي الطبيعي النشط للقطع الحلزونية- ألفا وصفائح – بيتا المتواصلة خلال العمود الفقري والمتصلة بوصلات، مكونة لما يعرف اللولب العشوائي (Random Coil). ويتطلب تكوين الشكل (البناء) الكروي المتراص والثابت نسبيا (البناء الثالث) من مكونات البناء الثاني وجود وصلات وانحناءات تسمح بالتشكل. بمعنى تسمح بالمزيد من الالتفاف Folding والانحناء Turning والالتواء Coiling والانثناء Bending .

فلا تتواجد كامل السلسلة في شكل حلزوني و/ أو صفائح بيتا في البروتينات الكروية. وتكون الأجزاء المتبقية من السلسلة وصلات غير منتظمة الشكل .وهذه تسهل وتمكن من تشكل السلسلة إلى الشكل الكروي النهائي .فهي تعمل انحناءات (مثل انحناء بيتا) أو تعمل بكلة بارزة على سطح البروتين (Omega Loop) لكونها تشبه الحرف أوميجـــا Omega) أو أخدود في سطح البروتين أو منطقة مفصلية تسمح بحركة البروتين الداخلية . وهذه الأجزاء غالبا ما تشكل الموقع النشط للبروتين. وهذه الوصلات تمكن عديد الببتيد من التشكل لعمل الموقع النشط وخاصة أثناء عمله التحفزي .

وتداخلات الكره للماء وقوى فان در فالس تضع المجموعات الجانبية غير القطبية في مركز البروتين بعيدا عن سطح البروتين الكروي الذائب في الماء . بينما تضع المجموعات الجانبية القطبية على سطح البروتين . وعكس مثل هذا التوزيع يتواجد في البروتينات الغشائية . وخصوصية توزيع المجموعات الجانبية في كل من مركز البروتين والسطح تحددها الروابط الهيدروجينية بين المجموعات القطبية والروابط الأيونية بين المجموعات المتأينة متباينة الشحنة مضافا إليها الرابطة (S-S) في بعض البروتينات . والروابط الهيدروجينية بين المجموعات القطبية في وسط غير قطبي كداخل الجزيء أقوى منها على سطح الجزيء .فتقلل الروابط الهيدروجينية من قطبية المجموعات القطبية .

ومن أهم صفات البناء الثالث المتكون في الوسط المائي القطبي هو الآتي :

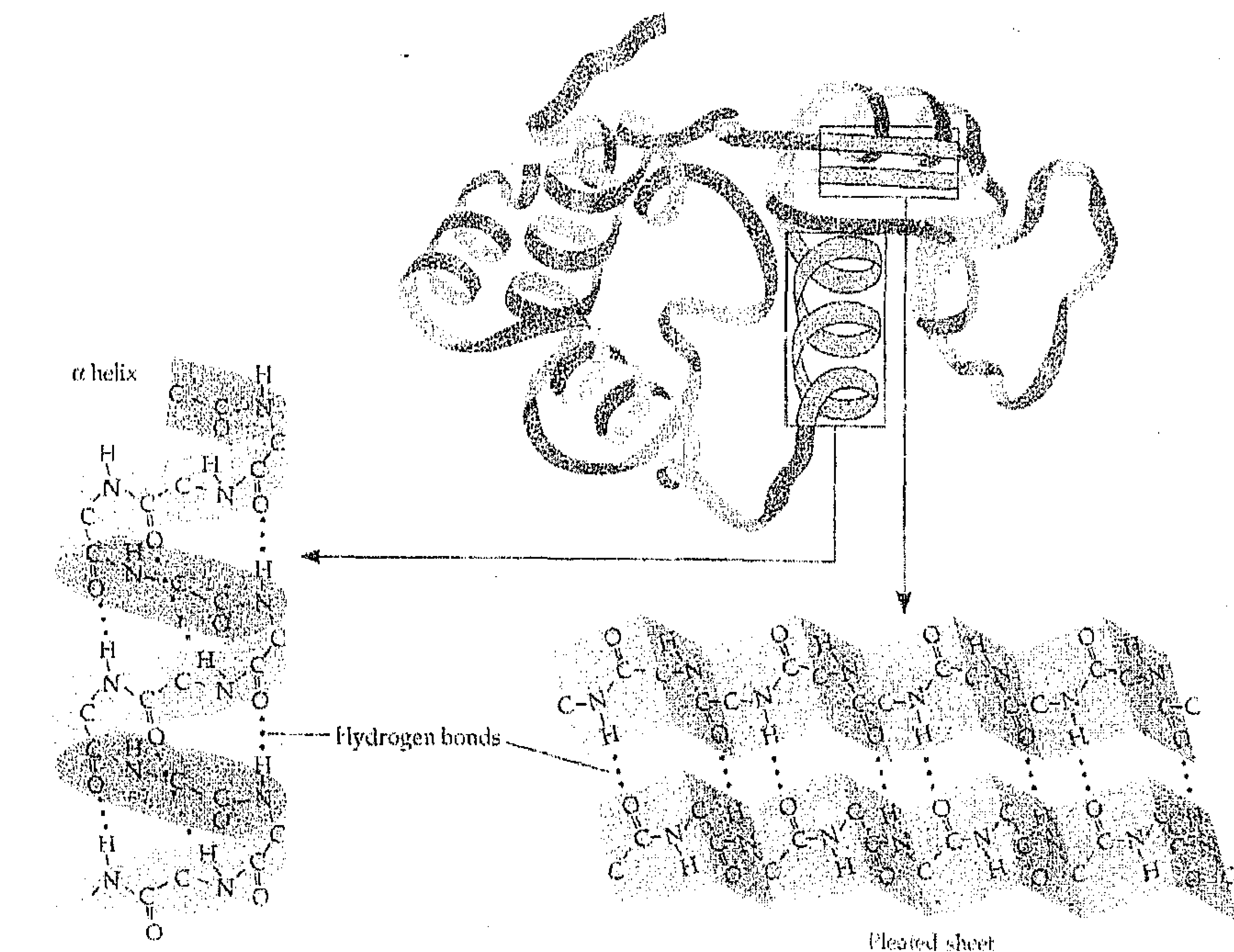
1- تواجد السلاسل الجانبية القطبية على سطح عديد الببتيد الكروي . وتواجد السلاسل الجانبية غير القطبية مدفونة أو مغمورة في مركز البناء الكروي بعيدة عن جزيئات الماء .

وسبب هذا التوزيع هو روابط الكره للماء . فعديد الببتيد بمجموعاته الجانبية القطبية وغير القطبية يشكل مركبا ذا قوى جذب لجزيئات الماء القطبية وذا قوى طاردة أو كارهة لجزيئات الماء في آن واحد . فهو مركب عملاق مزدوج المحبة للماء Amphipathic. ويطرد الوسط المائي القطبي المجموعات الجانبية غير القطبية لتتجمع معا في مركز البناء الكروي حيث الماء مستثنى من التواجد فيه . ويجذب الوسط المائي القطبي المجموعات الجانبية القطبية بعمل روابط هيدروجينية معها على سطح الجزيء الكروي . وفي الوسط غير القطبي كالأغشية البيولوجية يتم التشكل للبروتين بحيث توزع المجموعات الجانبية غير القطبية على السطح والقطبية في مركز الجزيء الأقرب إلى الشكل الأسطواني غالبا مكونة قنوات أيونية .

فتداخلات الكره للماء هي القوى الدافعة الرئيسية لتشكل البروتينات . إلا أن تأثيرها عام وليس ذا خصوصية. فهو يضع المجموعات غير القطبية والمجموعات القطبية متقاربة معا دون تحديد لموقع كل مجموعة وذرة في الفراغ بالنسبة للمجموعات والذرات الأخرى . وهذه الخصوصية الفريدة لكل جزيء تحددها الروابط غير الإلكترونية الأخرى بالإضافة للرابطة S-S .

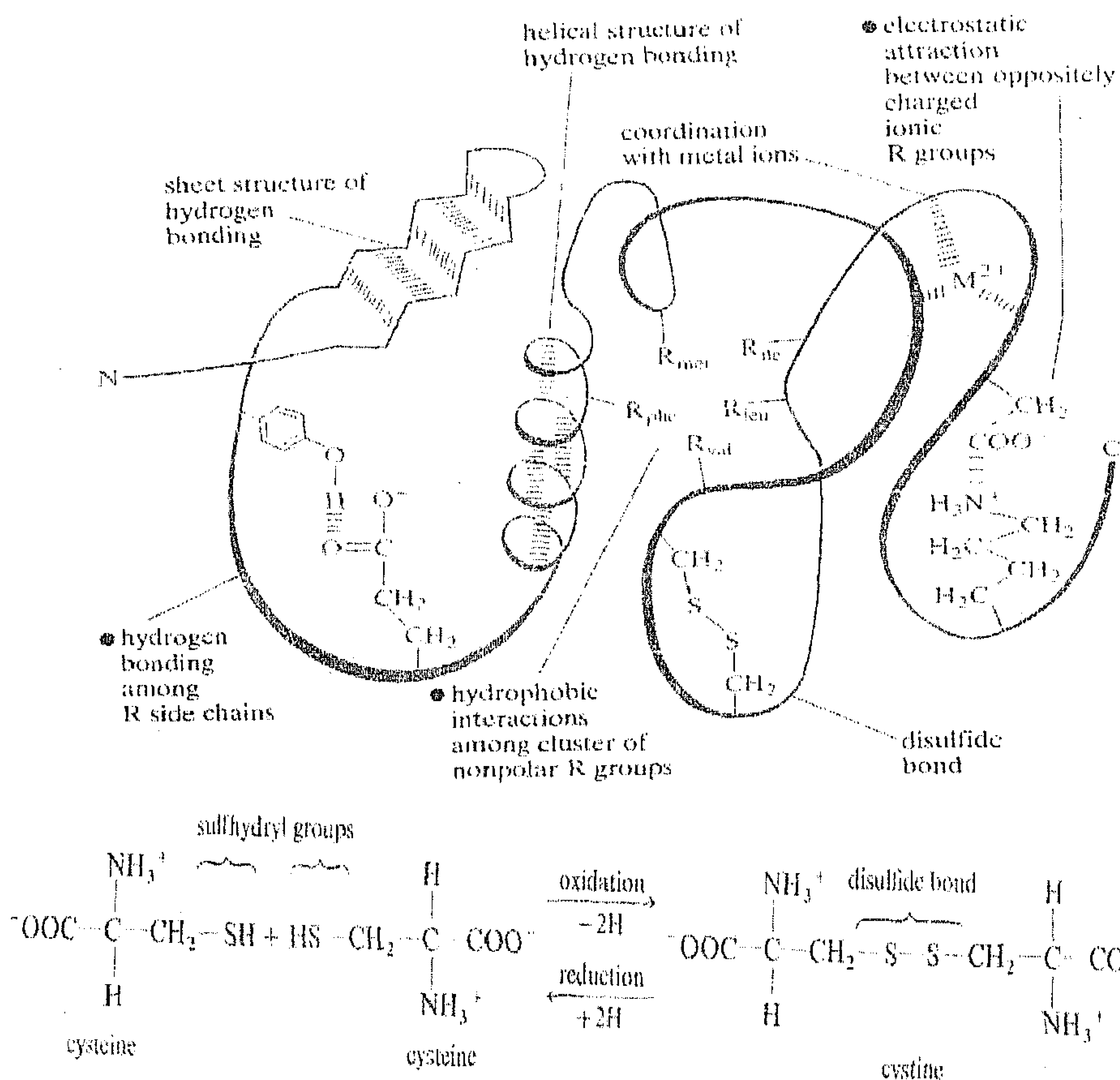
مثل هذا الشكل الكروي النهائي قد تلازمه وظيفة بيولوجية معينة. كأن يكون قادراً على القيام بنشاط معين في الخلية دون الحاجة إلى عوامل مساندة أخرى. ويدعى هذا النوع من عديد الببتيدات (البروتينات) بالبروتينات البسيط أحادية وحدة البناء Simple Monomeric Proteins مثـــل رايبـــو نيوكليـــز- أ

والليسوزايم وكربوكسي ببتيديز –أ . وقد يحتاج إلى الارتباط مع مركبات أخرى غير بروتينية لتكوين الشكل الطبيعي النشط Native كما في البروتينات المرتبطة Conjugated Proteins . كأن ترتبط بعديد التسكر في البروتينات الكربوهيدراتية Glycoproteins أو بمجموعة الهيم كما في البروتينات الهيمية مثل الميوجلوبين وسيتوكروم ج .وقد تتم إزالة بعض الأحماض الأمينية من بنائها الأول كما في مولدات الإنزيمات الهاضمة Zymogens .



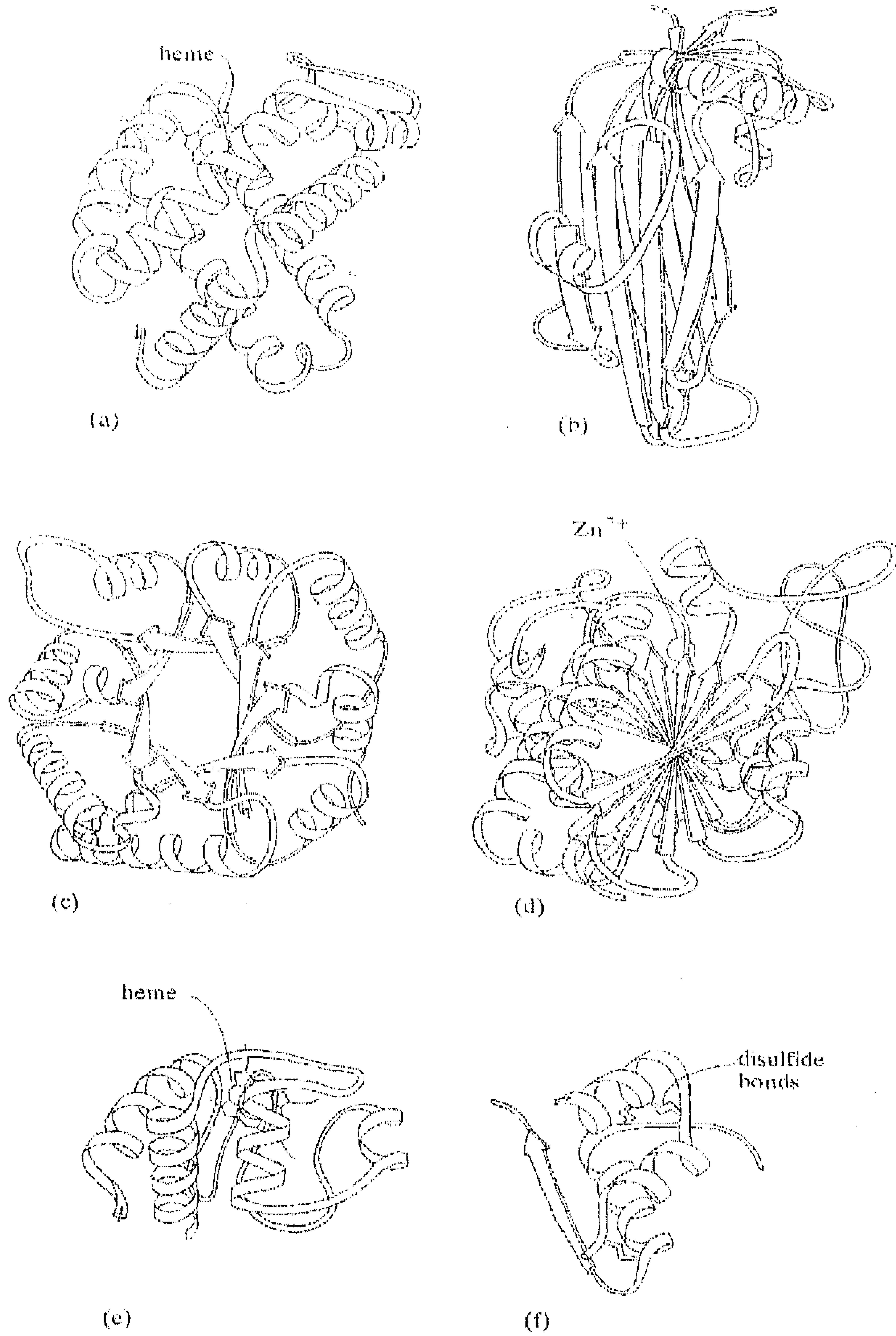
رسم (٧,٧) البناء الثالث للبروتينات

يمثل البناء الثالث الشكل الكروي النهائي لسلسلة عديد الببتيد. بمعنى توزيع وحدات البناء الثاني (الحلزونات و/أو صفائح بيتا وما بينهما من وصلات ولفات –بيتا وغيره) في بناء فراغي ثلاثي الأبعاد. وهـذا البناء مثبت بجميع الروابط غير الإلكترونية بين المجموعات الجانبية بالإضافة لرابطة السلفايد الثنائية. والمجموعـات الجانبية لبواقي الأحماض الأمينية غير مبينة في هذا الرسم. ومبين النوعين من البناء الثاني Secondary Structure في هذا البروتين الكروي . وكلاهما أو أحدهما يتواجد في جميع البروتينات. ويعتمد ثبـات كليهمـا على تكوين الروابط الهيدروجينية فقط على طول العمود الفقري بين المجموعات القطبية (مجموعة الكربونيل C=O- ومجموعة الأمين الثاني أو الإمينو Imino NH-) المكونة لروابط الببتيد. ويتكون كل منهما تلقائيا أثناء تصنيع البروتين على الرايبوزومات .(Campbell).



رسم (٧,٨) القوى المثبتة للبناء الثالث

الروابط (التداخلات Interactions) غير الإلكترونية التي تساهم في ثبات البناء الثالث لعديد الببتيد: (١) الرابطة الهيدروجينية Hydrogen Bond (٢) الرابطة الأيونية Ionic Bond (٣) تداخلات الكره للمـــاء Hydrophobic Interactions وقوي فان در فالس Van der Waals. وجميعها روابط ضعيفة وتتم بيـــن السلاســـل الجانبية لبواقي الأحماض الأمينية المتصلة مع العمود الفقري لسلسلة عديد الببتيد المبين كشريط. ولكنهـــا مجتمعة تبقي سلسلة عديد الببتيد في شكل ثلاثي الأبعاد ثابت نسبيا.٤- رابطة السلفايد الثنائية الإلكترونية (S-S) هي أقوى من الروابط الأخرى وتتكون نتيجة أكسدة مجموعتي ثيول (Sulfhydryl Groups, −SH) لبواقي زوج من الحامض الأميني سستيين Systeine .وناتج التأكسد هو حامض أميني غير قياسي يعرف بالسيستاين Cystine . والتحول البيني بينهما يشمل كيمياء الأكسدة والاختزال وذلك بإزالة أو إضافة ذرتي هيدروجين 2H . ونفس هذه الروابط تساهم في ثبات البناء الرابع للبروتين .٥- في الرسم مبين الارتباط التعاونـــي لمعـــدن (أيون Mn^{++}). ومبين مثال واحد لكل نوع .ومعدل تواجد كل نوع يختلف من بروتين لآخر .والصفائح والحلزونات وروابط السلفايد والمعدن قد لا تتواجد جميعها في بعض البروتينات . بينما الأنواع الأخرى متواجدة في جميع البروتينات. (Bohinski).



رسم (٧،٩) أمثلة لبروتينات كروية ذات مستوى من البناء الثالث ثلاثي الأبعاد

لاحظ اختلاف البناء الأول وتنوع وظائف البروتينات أ-جلوبين – بيتا في الهيموجلوبين ويمتلك ٨ حلزونات ب- بروتين فيرس تبرقع الدخان Mosaic Virus Protein والمحتوي على صفائح بيتا مضادة التوازي والقليل من الحلزونات . ج- إنزيم Triose Phosphate Isomerase ذو مركز منفتح مكون من صفائح بيتا المتوازية وحلزونات طرفية د- كربوكسي ببتيديز يحتوي كلا النوعين من صفائح بيتا وحلزونات و- سيتوكروم ج يحتوى ٣٥% حلزونات هـ الأنسولين. (Bohinski).

سيتوكروم جـ :

بروتين كروي متراص وصغير نسبيا ولا تخلو منه خلية هوائية . وهو مكون من سلسلة واحدة من عديد الببتيد ومرتبط إلكترونيا مع مجموعة غير بروتينية هي مجموعة الهيم المتواجدة في جيب غير قطبي .

ويتكون في الخلايا حقيقية النواة من بواقي 104 – 112 حامضا أمينيا . ويختلف العدد باختلاف الأجناس. والأكثر شيوعا في معظم الكائنات الحية هو المتكون من 103 أو 104 من بواقي الأحماض الأمينية وبكتلة تقدر بحوالي 12.5 كيلو دالتون . ويتواجد حوالي 40% من بواقي الأحماض الأمينية في البناء الحلزوني –ألفا. والباقي تتواجد كصفائح بيتا ووصلات.

و سيتوكروم جـ هو أحد مكونات السلسلة التنفسية . ويتواجد على السطح الخارجي لغشاء الميتوكوندريا الداخلي كناقل متحرك للإلكترونات بين معقد III ومعقد IV. ويعتقد أن السلسلة التنفسية تكونت قبل 2–1.5 بليون سنة منذ ظهور الكائنات الحية القادرة على التنفس. ومنذ ذلك الوقت حدث تغيير قليل جدا في بنائها الأول . فسيتوكروم جـ من أي خلية قادر على استقبال الإلكترونات من معقد III و منح الإلكترونات إلى معقد IV مهما كان مصدر هذا المعقد. فهو ناقل متحرك للإلكترونات من معقدIII إلى سيتوكروم اكسيديز (مؤكسد سيتوكروم ج أو معقد IV). وخليط لقطع من سيتوكروم جـ من كائنات مختلفة احتفظ بوظيفته البيولوجية .

ومعظم الأحماض الأمينية الداخلية من النوع غير القطبي , وخاصة تلك المبطنة لجيب الهيم. وتم الحفاظ عليها تطوريا Conserved . فهي غير قابلة للاستبدال أو التغيير Invariant . بينما تلك، التي على السطح وغالبيتها قطبية فهي ذات تنوع كبير Variable . وهذا دليل على أن المجموعات الداخلية على درجة

عالية من التلاصق والتراص الدقيق فيما بينها من تلك التي على السطح . وهو متطلب أساسي لتكوين الشكل الطبيعي .

ويعزى عدم تغير الحامض الأميني هستيدين رقم 18 والحامض الأميني ميثونين رقم 80 لارتباطهما مع ذرة الحديد في مجموعة الهيم . وأي طفرة تؤدي إلى تغيير هذه الأحماض الأمينية تكون قاتلة.

والأحماض الأمينية غير القابلة للاستبدال ذات دور بنائي و / أو وظيفي في البروتين . ومن هذه الأحماض الأمينية الثابتة نذكر تلك :

1- التي تعمل روابط إلكترونية مع مجموعة الهيم وهي السيستين رقم 14 و 17 و الهستيدين رقم 18 والمثيونين رقم 80 .

2- التي تشغل مواقع متراصة كالتسعة أحماض أمينية من الجليسين. فوجود مجموعات جانبية كبيرة الحجم يغير بناء البروتين ثلاثي الأبعاد .

3- الموزعة على شكل حلقة حول الطرف المكشوف لمجموعة الهيم المدفونة في داخل الجيب وهي بواقي الليسين ذات الأرقام 8 و 13 و 25 و 27 و 72 و 73 و 79 و 86 و87 . وهناك أدلة واهية تبين أن هذا التجمع للشحنات الموجبة تتحد مع نظيرها سالب الشحنة في المادة المشاركة للسيتوكروم في دورها الفسيولوجي (إنزيم سيتوكروم اكسيديز) .

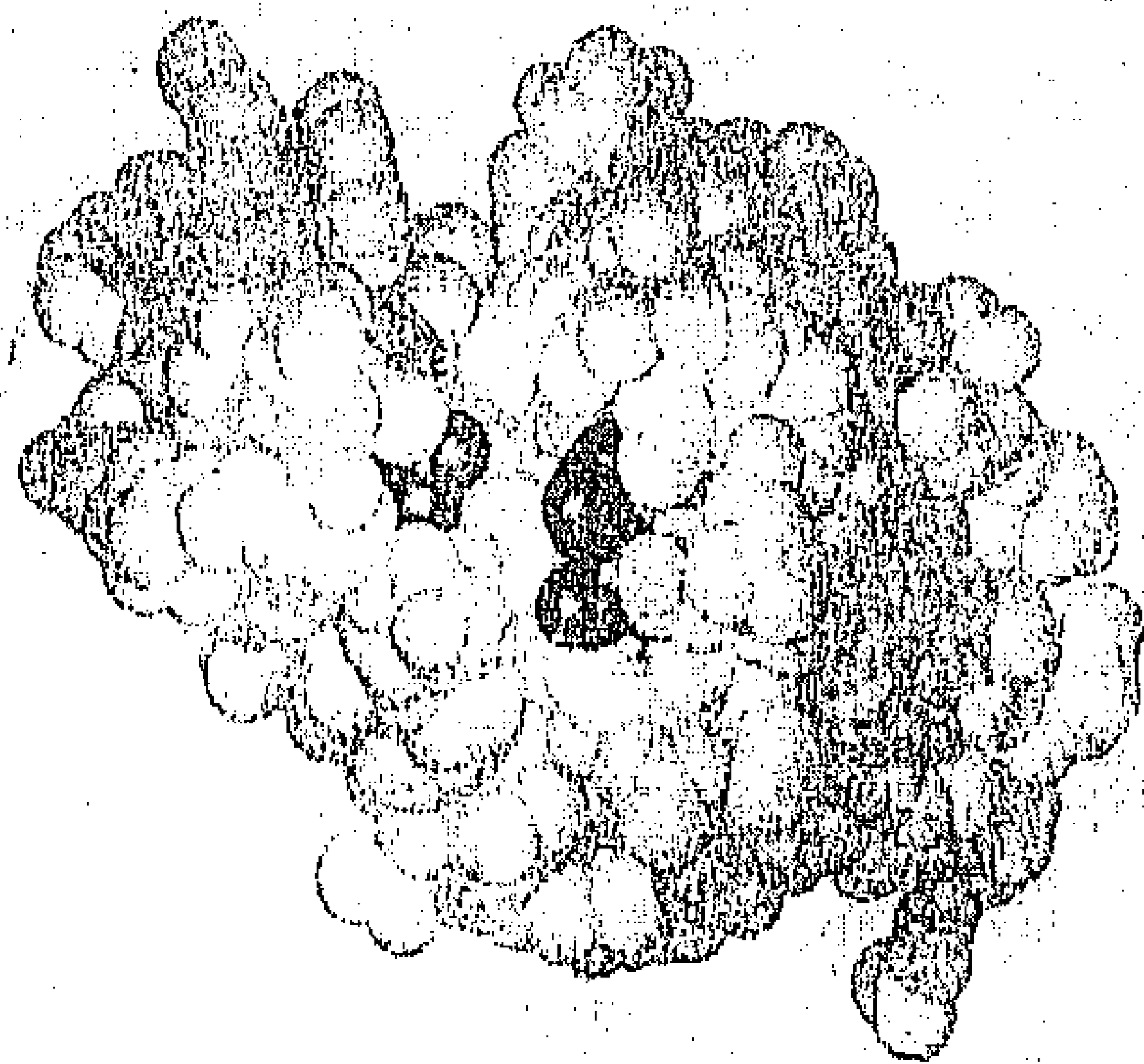
وتحتوي الخلايا الأولية أيضا سيتوكروم ج . إلا أنها أكثر تنوعا بين الأجناس المختلفة . ويتراوح عدد بواقي الأحماض الأمينية فيها بين 82-134 . ومع ذلك فهي متشابهة فيما بينها في شكلها ثلاثي الأبعاد ومتشابهة مع نظائرها في الخلايا حقيقية النواة . والفرق بينها وجود البكل Loops على السطح . فقد يكون الشكل ثلاثي الأبعاد أقرب لوصف درجة القرابة بين البروتينات منه لبنائها الأول من الأحماض الأمينية .

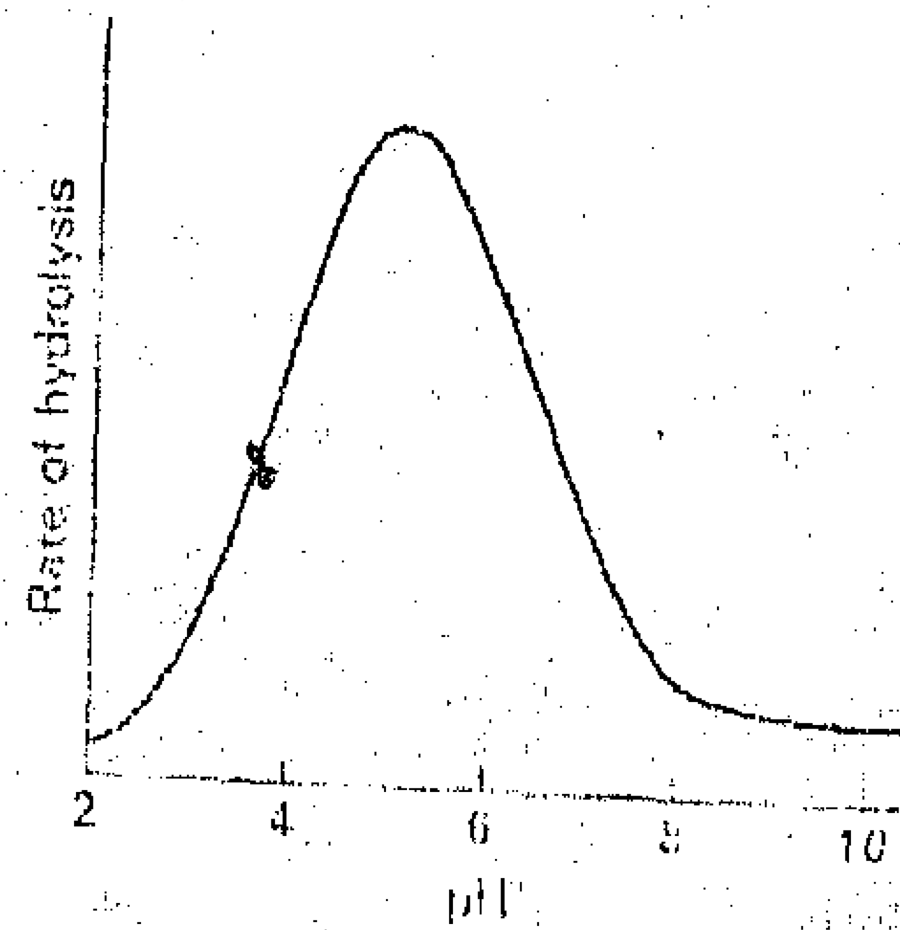
الليسوزايم

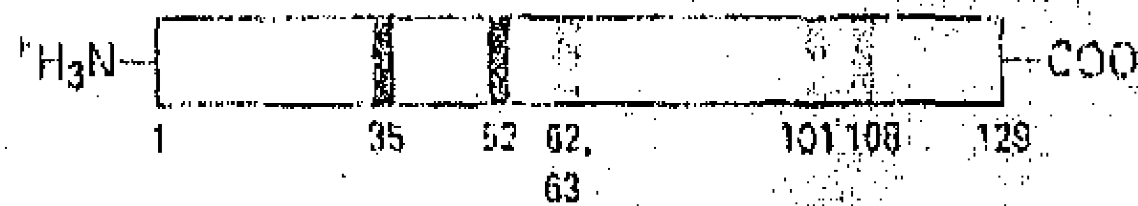
يحلل إنزيم الليسوزايم Lysozyme جدار خلايا البكتيريا وذلك بتحليل الروابط بيتا 1–4 الجليكوزيدية بين مكونات الجدار البكتيري الكربوهيدراتية وهي (NAM-NAG). كما ويحلل أيضا الكيتين عديد الوحدات من NAG. ويتواجد الإنزيم في كثير من الأنسجة الحيوانية وإفرازاتها كمضاد للبكتيريا .إلا أن بعض البكتيريا المرضية قادرة على النجاة من فعل هذا الإنزيم .

وإنزيم الليسوزايم المعزول من بياض بيض الدجاج ذو كتلة تساوي 14.6 كيلو دالتون ويتكون من بواقي 129 حامضاً أمينياً وذو أربع روابط ثنائية الكبريت. والإنزيم بيضاوي (30 × 30 × 45 انجستروم) وذو جيب غير قطبي حيث ترتبط مادة التفاعل Substrate. وتتكون السلسلة الببتيدية من خمس حلزونيات وثلاث صفائح بيتا مضادة التوازي وكل منها ثلاثية الأشرطة .

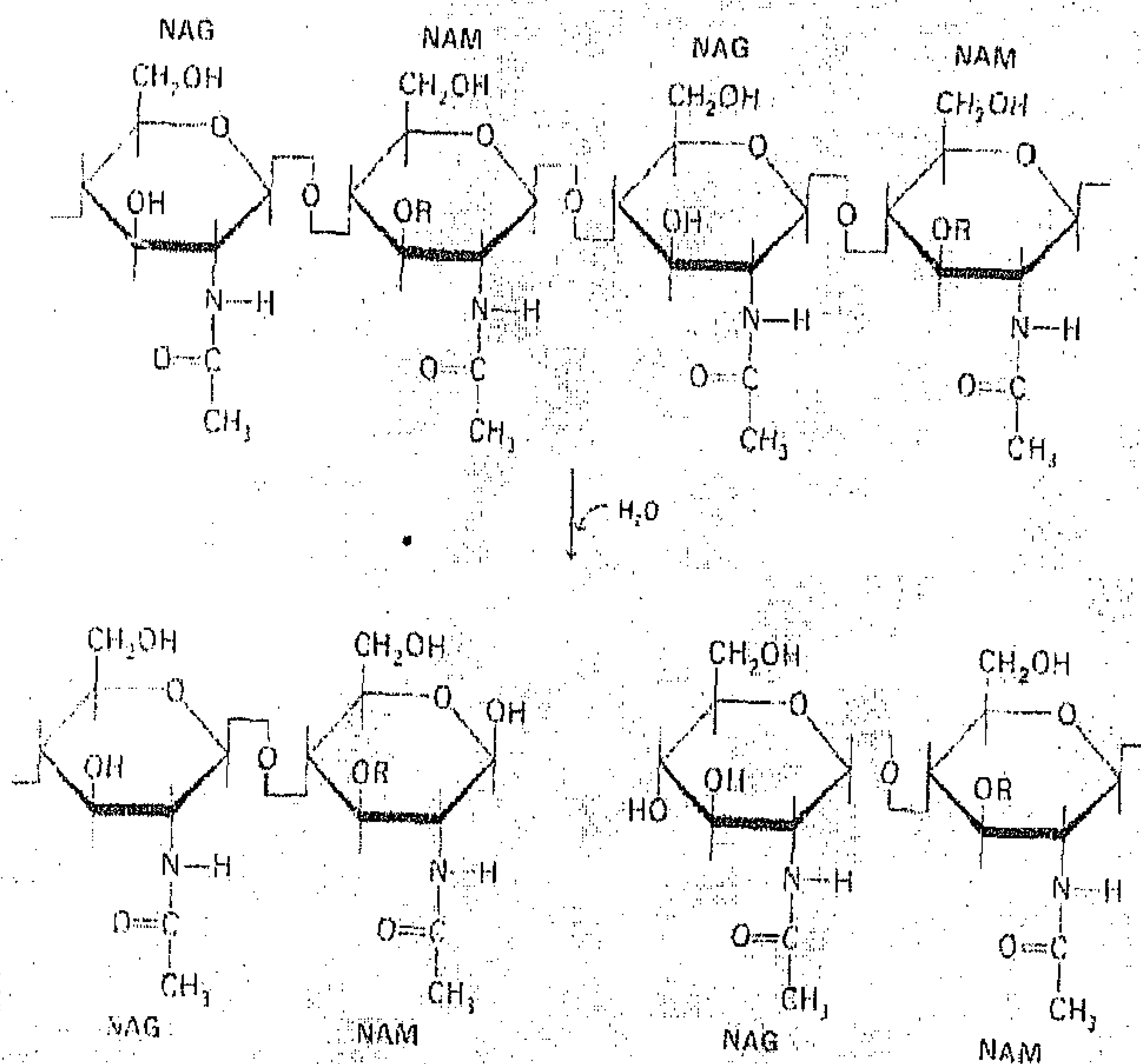
ويحلل الإنزيم في المختبر قليل التسكر $(NAG)_n$ ذو الوحدات الاقل من خمسة ببطء شديد . فمثلا ذو الوحدات الثلاث غير قابل للتحلل لمدة أسبوع من الارتباط مع جيب الإنزيم بروابط هيدروجينية عديدة. والموقع النشط للإنزيم يكفي لارتباط قليل تسكر (سكرايد) سداسي الوحدات كحد أدنى $(NAG)_6$. ويحللها بسرعة عالية .

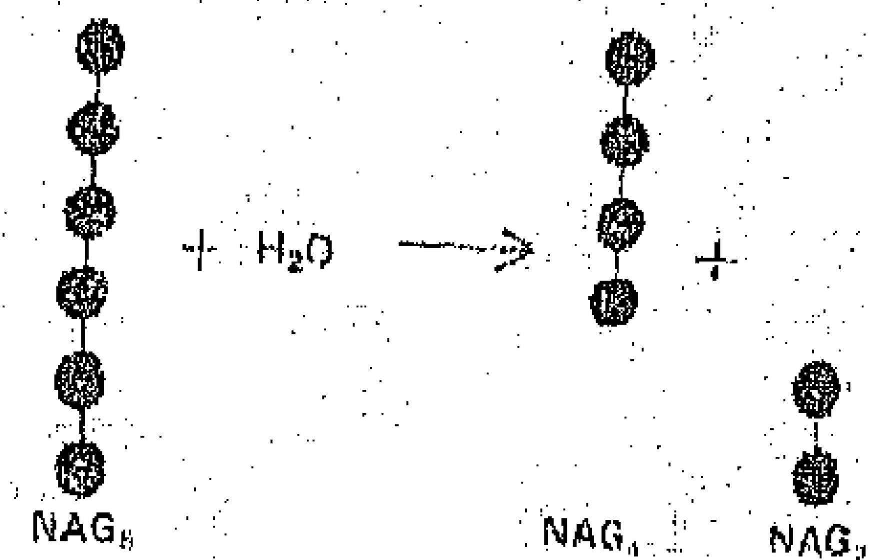






Substrate	Relative rate of hydrolysis
NAG_2	0
NAG_3	1
NAG_4	8
NAG_5	4,000
NAG_6	30,000
NAG_8	30,000





رسم (٧,١٠) أ-نموذج الحيز الممتلئ لإنزيم الليسوزايم Lysozyme . ب- مخطط يبين بواقي الأحماض الأمينية المكونة لموقع الإنزيم النشط ج- يحلل الليسوزايم رابطة جليكوزيدية في جدار الخلية البكتيرية عند د- رقم حموضة أمثل يساوي ٥,٠. هـ- كفاءة عدد من قليلة الوحدات NAG كمادة تفاعل . و- سداسية الوحدات Hexa-NAG ($NAG)_6$ تعتبر الحد الأدنى لعمل الإنزيم والتي تحلل إلى ثنائي الوحدة $(NAG)_2$ Di-NAG ورباعي الوحدة $(NAG)_4$ Tetra-NAG. (Stryer)

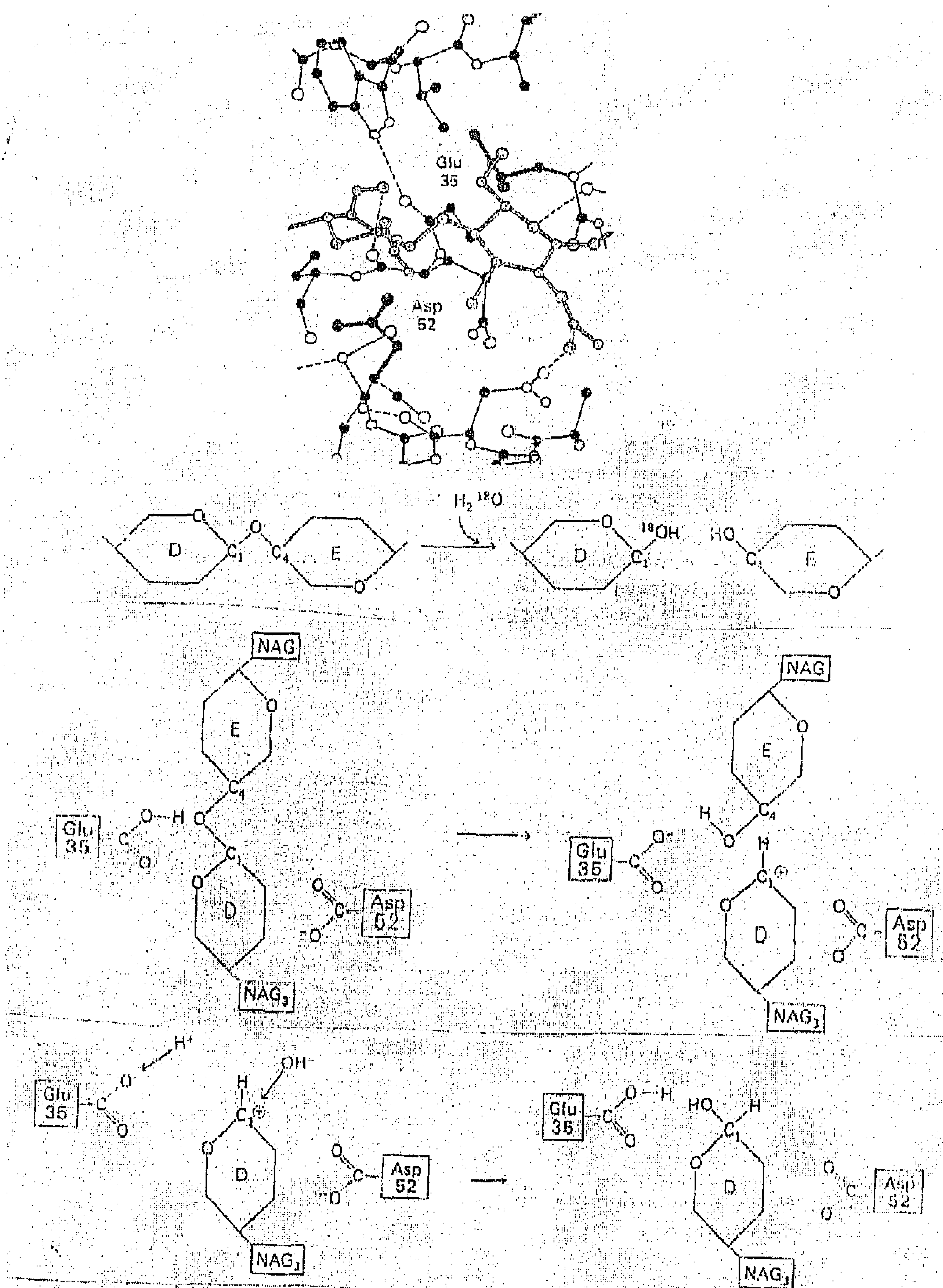
آلية عمل الليسوزايم :

وحدة البناء الرابعة في شكل الكرسي غير قادرة على الارتباط التكاملي مع الموقع النشط لوجود المجموعة C_6H_2OH (وكذلك مجموعة الاستيل لوحدة السكر الثالثة). فهي ومجموعة الاستيل في تصادم مع بواقي الأحماض الأمينية . وتم التغلب على هذه الموانع الفيزيائية (التزاحم) بتشويه البناء للوحدة الرابعة من الطرف المختزل بحيث تأخذ شكل نصف كرسي بدل شكل الكرسي الطبيعي . وهذا التشويه يبعد المجموعةC_6H_2OH لتأخذ وضعا محوريا axial بدل الوضع الاستوائي equatorial ويجعلها قادرة على الارتباط برابطة هيدروجينية مع حامض الجلوتاميك Glu. والتشويه للوحدة الرابعة لتكوين حالة التحول هو مثال على التحفيز بالتشويه أو التعذيب (Torturing (Strain Catalysis لمادة التفاعل أو بتفضيل الارتباط مع حالة التحول Transition State Binding Catalysis . وكسر الرابطة عزز بالتشويه الذي حصل للوحدة رقم أربعة .

ومادة الإنزيم الطبيعية حيث التناوب لوحدات البناء NAG-NAM يعني أن وحدة البناء الرابعة تتواجد في موقع الوحدة الرابعة في المادة المشابهة $(NAG)_6$ ووجود مجموعة اللكتيل Lactyl يعيق الارتباط للتزاحم الفيزيائي. إذن وحدات ألـ NAM تتواجد في مواقع الوحدات الثانية و الرابعة والسادسة ووحدات ألـ NAG تتواجد في مواقع الوحدات الأولى والثالثة والخامسة للمادة المشابه $(NAG)_6$.

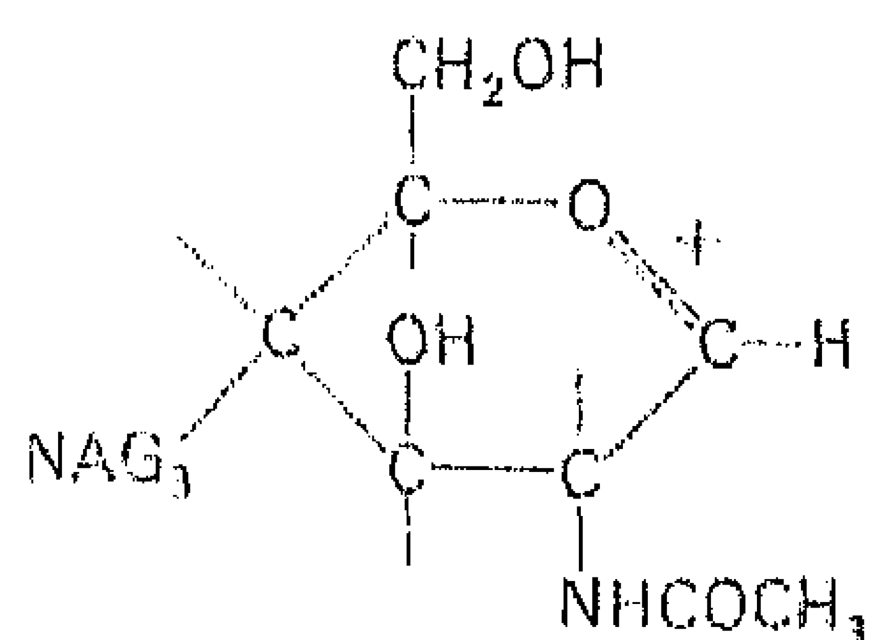
والمجموعات المحفزة على تحليل الرابطة الجليكوزيدية بيتا 1−4 تقع بين الوحدة 4−5 (من الطرف المختزل) من السلسلة وتحديدا بين C_1-O محررا النواتج مع الحفاظ على بنائها الإلكتروني نوع بيتا .

ويتم كسر الرابطة على النحو الآتي : 1− يمنح الحامض جلوتاميك رقم 35 بروتوناً لذرة الاكسجين للوحدة الرابعة وتكسر الرابطة C1-O مكونة ايون الكربونيوم الموجب لذرة الكربون رقم 1 للوحدة الرابعة. 2− تعزز مجموعة الكربوكسيل للحامض اسباريتك 52 سالبة الشحنة ثبات أيون الكربونيوم (تحفيز كهربائي ثابت) دون عمل رابطة إلكترونية. 3− يضيف أيون الكربونيوم الماء من المحلول بخطوات معكوسة لتكوين الناتج واستعادة الجلوتاميك 35 لحالته الأولى . والحفاظ على البناء الإلكتروني للناتج هو ناتج حماية أحد الأوجه لأيون الكربونيوم بمكونات الموقع النشط .

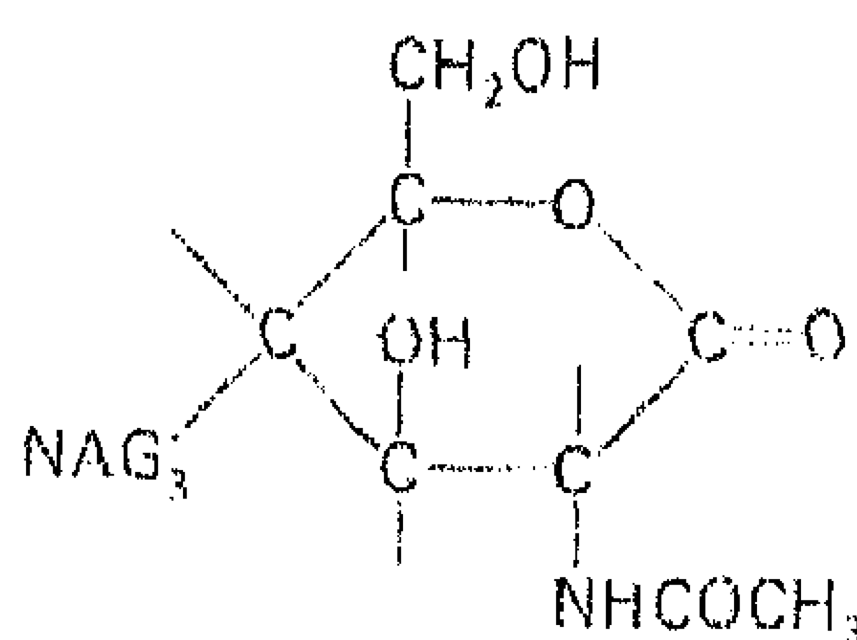


رسم (٧,١١) ارتباط مادة التفاعل مع إنزيم الليسوزايم

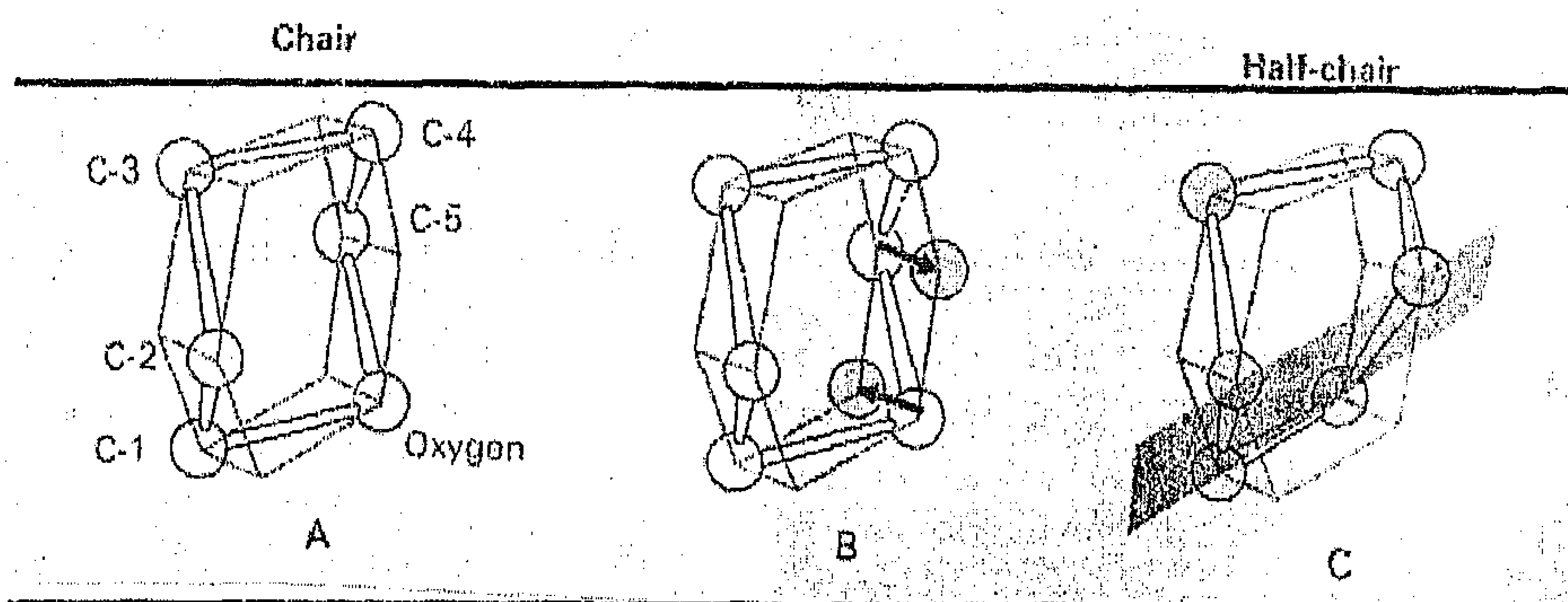
١-مبين قرب بواقي الأحماض الأمينية أسبارتيك ٥٢ والجلوتاميك ٣٥ . ٢- الرابطة التي تقطع تقع بين بواقي الجزيئات والممثلة بالأحرف D و E. ويبين التحليل بوجود الماء الثقيل H_2O^{18} أن الرابطة C_1-O هي التي تكسر وليس C_4-O. ٣- نقل بروتون من جلوتاميك ٣٥ إلى أكسجين الرابطة الجليكوزيدية . وهكذا تكسر الرابطة ويتكون الوسيط أيون الكربونيوم Carbonium ٤- يستكمل التفاعل بإضافة أيون الهيدروكسيل إلى الوسيط أيون الكربونيوم وإضافة بروتون إلى السلسلة الجانبية لحامض الجلوتاميك ٣٥ .(Stryer).

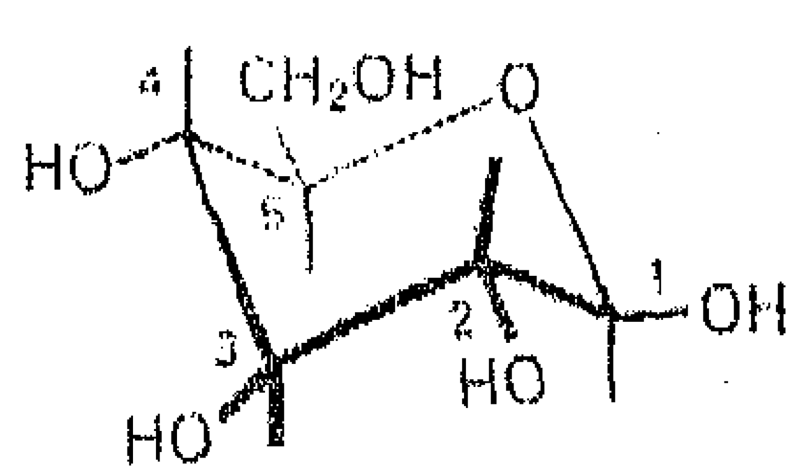


Carbonium ion transition state of tetra-NAG

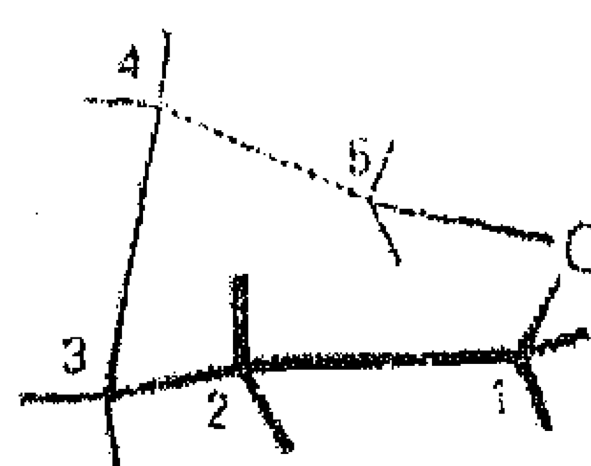


Lactone analog of tetra-NAG

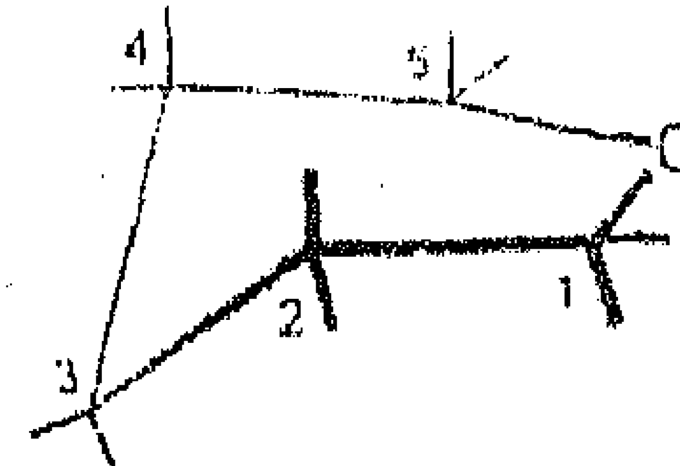




Chair



Half-chair



Sofa

رسم (٧,١٢) آلية عمل الليسوزايم

١- تتكون حالة التحول من تشويه للحلقة D الرابعة من شكل الكرسي ChairForm إلى شبه (نصف) شكل الكرسي Half-Chair Form . فعند الارتباط تتحرك ذرة أكسجين الحلقة وذرة الكربون رقم ٥ (C-5) للجزيء رقم ٤ (D) لتصبح ذرات الكربون رقم ١ و ٢ و٥ وذرة الأكسجين للحلقة في نفس المستوى. والنظير اللكتوني للمادة رباعية الوحدات NAG_4 ذو حلقة رابعة D في شكل نصف كرسي تشبه حالة التحول.ومبين مقارنة بين الأشكال الثلاثة لحلقة السكر.

رايبونيكليز أ ودور البناء الأول في تشكل البروتين

المثال التالي يوضح أهمية البناء الأول في تشكل البروتينات وعدد الاحتمالات الممكنة في تكوين أحد أنواع الروابط وهي ثنائية السلفايد.

الإنزيم محلل الأحماض النووية الرايبوزية أ Ribonuclease A يتكون من سلسلة ببتيدية واحدة لبواقي 124 حامضا أمينيا . ويحوي هذا الإنزيم أربع روابط سلفايد ثنائية الكبريت. وروابط السلفايد تساهم في تكوين وتثبيت شكله النهائي الطبيعي النشط والمكون معظمه من صفائح بيتا. ويفرز الإنزيم من البنكرياس إلى الأمعاء الدقيقة. ويعمل على هضم الأحماض النووية في الغذاء المبلوع. ولقد تم تصنيع الإنزيم بالكامل كيميائيا وتم الحصول على إنزيم نشط لا يميز عن البروتين الطبيعي تحت ظروف مناسبة .

وينفرد البروتين إلى بناء عشوائي من مكونات البناء الثاني إذا تم اختزال هذه الروابط بمواد مختزلة مثل Dithiothreitol (مادة كليلاند) مع وجود 8 مولر يوريا .ويتم فرد السلسلة إلى شكل غير منتظم مستقيم ذي 8 مجموعات ثيول . ويتم فقد كل من الشكل الطبيعي Denaturation والنشاط بهذه المواد المزيلة للشكل الطبيعي Denaturing Agents .وبإزالة العامل المختزل والعامل المزيل لطبيعة البروتين بالغربلة Dialysis يستعيد البروتين نشاطه الطبيعي . فإذا ترك البروتين المفرود فترة من الزمن معرضا للهواء (للأكسجين) في بيئة ذات رقم حموضة يساوي 8.0 وظروف ملائمة,تتأكسد مجموعات الثيول تلقائيا لتكوين الأربع روابط السلفايد الثنائية وبنفس النظام الموجودة فيه في البروتين الطبيعي النشط الأصلي. واستعادة النشاط تعني استعادته الشكل الطبيعي والاستعادة الكاملة لجميع التداخلات غير الإلكترونية وأهمها روابط السلفايد الثنائية الأربع. وهكذا يستعيد البروتين بناءه ونشاطه البيولوجي كاملا (بنسبة 100%).

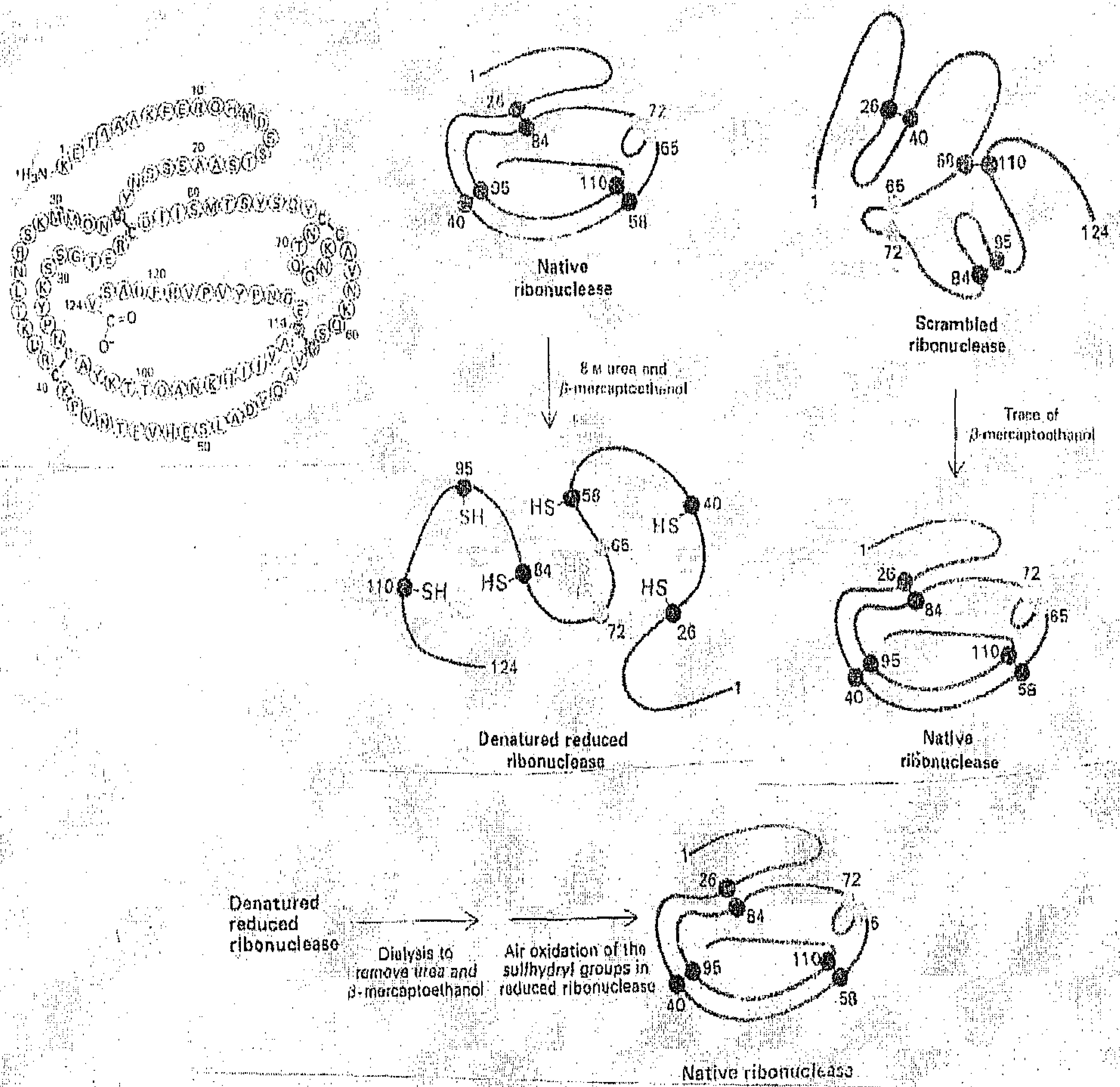
ولنحسب عدد الاحتمالات الممكنة فقط لتكوين الروابط ثنائية السلفايد من 8 مجموعات ثيول. فالمجموعة الأولى لأحد مجموعات الثيول أمامها سبعة احتمالات لعمل أول رابطة سلفايد ثنائية. وبتكوينها يبقى 6 مجموعات ثيول. ويصبح أمام أحدها خمس احتمالات لتكوين الرابطة الثانية. وبتكوينها يبقى أربع مجموعات ثيول. ويصبح أمام إحداها ثلاث احتمالات لعمل الرابطة الثالثة. وبتكوينها يبقى مجموعتا ثيول. وليس أمامهما إلا احتمال واحد لتكوين الرابطة الرابعة . إذن مجموع الاحتمالات يصبح $7 \times 5 \times 3 \times 1 = 105$. فقط أحد هذه الاحتمالات هو المتواجد في البناء الطبيعي النشط للبروتين .

فنظريا إن الأكسدة العشوائية غير المدفوعة بمصدر معلوماتي تؤدي إلى إمكانية تكوين عدد من الاحتمالات لروابط السلفايد الثنائية تصل إلى 105 احتمالات. واحد فقط من هذه الاحتمالات يمثل البناء الطبيعي للبروتين النشط . ويعزى تكوين هذا الاحتمال الموجود في البناء الطبيعي دون الاحتمالات الأخرى إلى أن عملية الانطواء الذاتية والتلقائية ليست عشوائية بل محددة بمصدر معلوماتي موجود في الجزيء نفسه والممثل في بناءه الأول .

ولقد تم معاملة رايبونيوكلييز أ بمادة السايتوليسين Cytolysine التي تقطع الرابطة الببتيدية في الموقع 22-23 وتحرير القطعة 1-22 من الجزيء . والجزء المتبقي من الجزيء منفردا (23-124) غير نشط ويدعى (Ribonuclease A-S) . ويتكون الإنزيم النشط بوجود القطعة 1-22 (أي كليهما) وتبقى القطعة متحدة وبقوة مع البروتين (23-124) لا إلكترونيا.

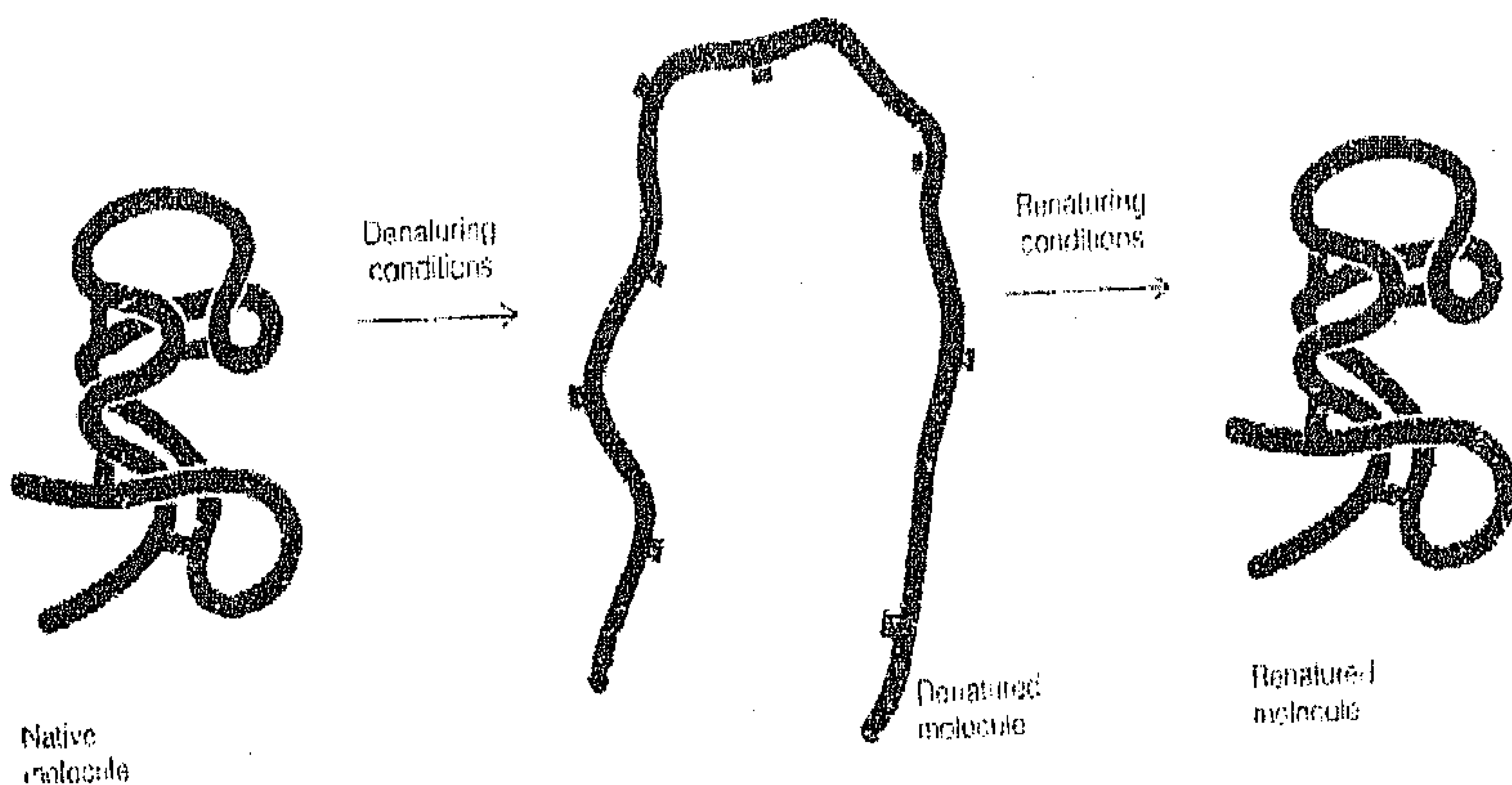
أحسب عدد الاحتمالات لتكوين 10 روابط أيونية و 50 رابطة هيدروجينية ؟.

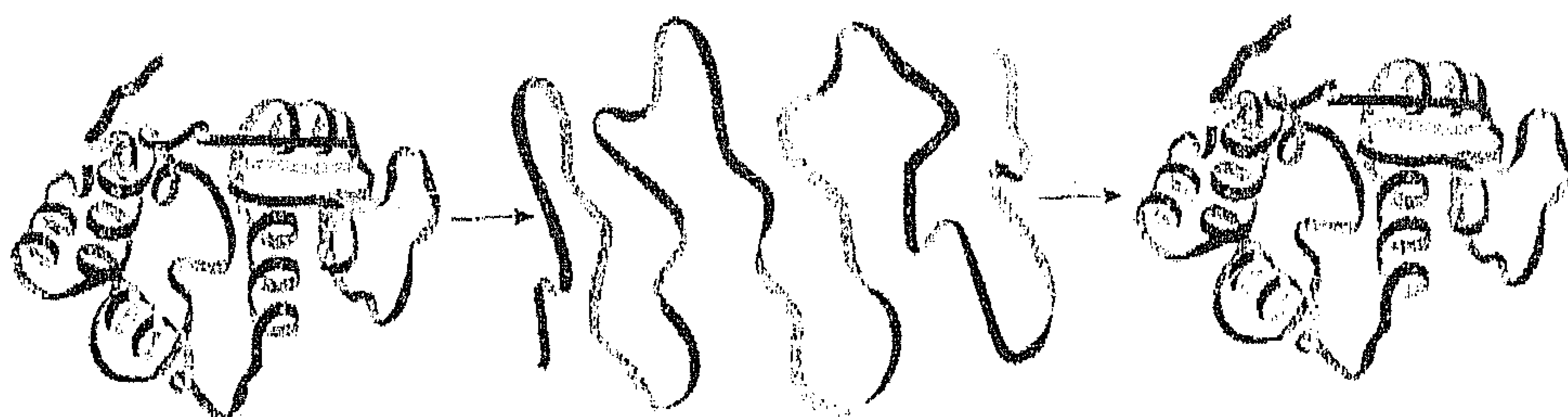
ولا بد من التذكير أن العديد من البروتينات يحدث تغيير كبير في بنائها الإلكتروني الذري من الأحماض الأمينية بعد تصنيعها وتدخل مراحل إنضاج متعددة لتصبح نشطة بيولوجيا . مثل هذه البروتينات لا تستعيد شكلها الطبيعي إذا تم إزالته بأحد العوامل المزيلة لشكل البروتين الطبيعي . كما أن تشكل البروتينات فسيولوجيا يتطلب في بعض الحالات مساعدة من بروتينات أخرى تعرف باسم Chaperons لتعمل كمحفزات على إسراع تشكل البروتين .



رسم (٧,١٣) استعادة التشكل لإنزيم رايبونيوكلييز أ

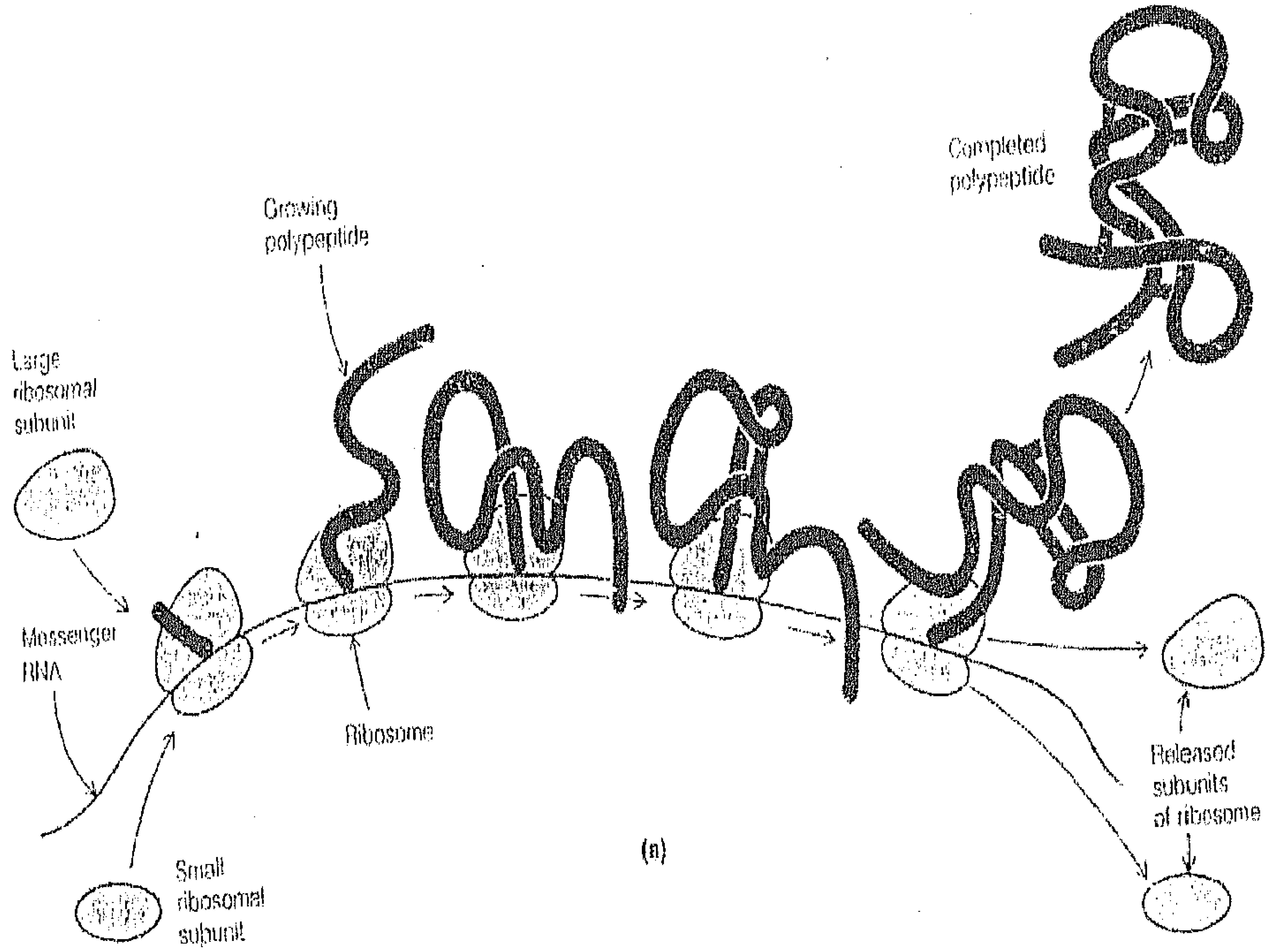
١-ترتيب بواقي الأحماض الأمينية Primary Structure للإنزيم محلل الأحماض النووية الرايبوزية (رايبونيوكلييز Ribonuclease) . لاحظ وجود أربع روابط من السلفايد الثنائية S-S bonds ٢- إزالة الطبيعة باختزال الإنزيم بوجود 8M يوريا ومادة Mercabtoethanol . ٣- استعادة الشكل الطبيعي النشط من الإنزيم غير منتظم البناء Scrambled بوجود تركيز قليل من المادة Mercabtoethanol. ٤- إعادة تكوين البناء النشط الطبيعي يتطلب إزالة اليوريا والعامل المختزل وتعريض الخليط إلى هواء الجو لأكسدة مجموعات الثيول إلى روابط السلفايد الثنائية. وتكوين هذه الروابط عشوائيا يعني أن هناك عددا من الاحتمالات يقدر بما قيمته ٧ × ٥ × ٣ × ١ = ١٠٥ احتمالات. وفقط واحد من هذه الاحتمالات يتواجد في البروتين الطبيعي وهو الذي يتكون عند إزالة المواد المزيلة لطبيعة البروتين. (Stryer, Becher and Deamer).





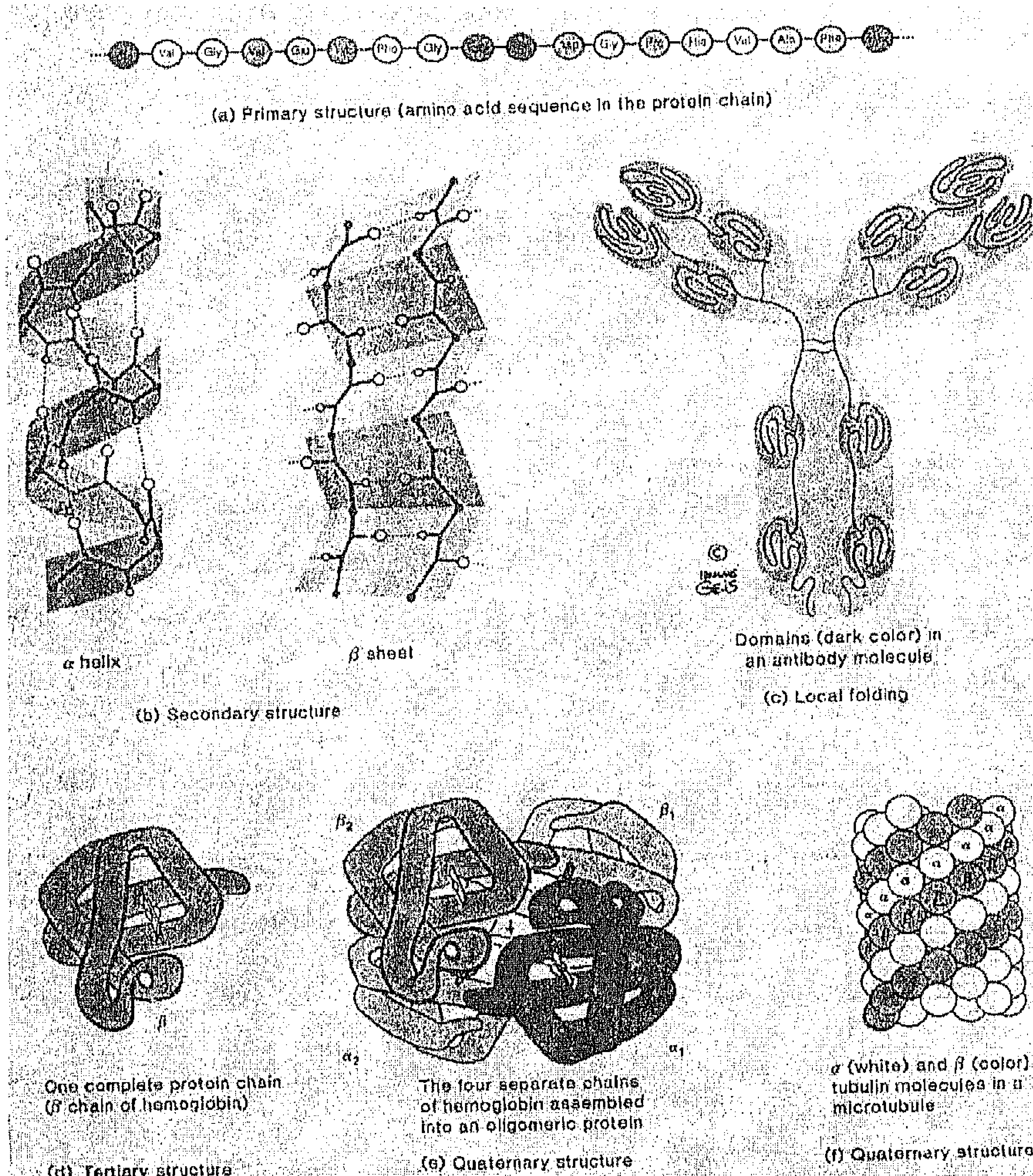
رسم (٧,١٤) البناء الأول يحدد شكل ووظيفة البروتين .

لتوضيح أن المعلومات اللازمة لتكوين البناء الهيكلي ثلاثي الأبعاد Three Dimentional Structure لسلسلة عديد الببتيد متواجدة في بنائه الأول Primary structure (ترتيب الأحماض الأمينية) تم عمل الآتـــــي : ١-تواجد عديد الببتيد كامل التكوين الطبيعي Native النشط في ظروف Denaturing Conditions تفقده شكله الطبيعي النشط لوجود مادة مزيلة لطبيعة البروتينات Denaturing agent . ٢- هذه المعاملة تنتج بروتين فاقد لطبيعتة Denatured Protein وبالتالي نشاطه ويتواجد بدون شكل محدد ٣- إزالة العامل المزيل لطبيعة البروتين بالتدريج Renaturing Conditions , يستعيد جزيء البروتين (عديد الببتيد) انطوائه وانحنائه مكونا الشكل الطبيعي النشط Active Native Shape تلقائيا بعد تكوين بناء وسطي مكون من البناء الثاني ولكن غير كامل تكوين البناء الثالث . ويتم كل هذا دون الحاجة لوجود أي معلومات إضافية أو حتى عوامل مساعدة في معظم الحالات .وفقدان طبيعة البروتين واستعادتها يعزى لضعف القوى المثبتة لشكل البروتين الكروي ثلاثي الأبعاد . وارتفاع درجات الحرارة أو معاملة البروتين بمواد كيميائية مثل المذيبات العضوية تفقد البروتين شكله (طبيعته) النشط .وإذا أزيل المسبب لفقدان الشكل (الوظيفة) مع بقاء البروتين ذائبا في المحلول، من الممكن للبروتين أن يستعيد شكله الطبيعي وبالتالي نشاطه الاعتيادي .(Campbell , Becher and Deamer).



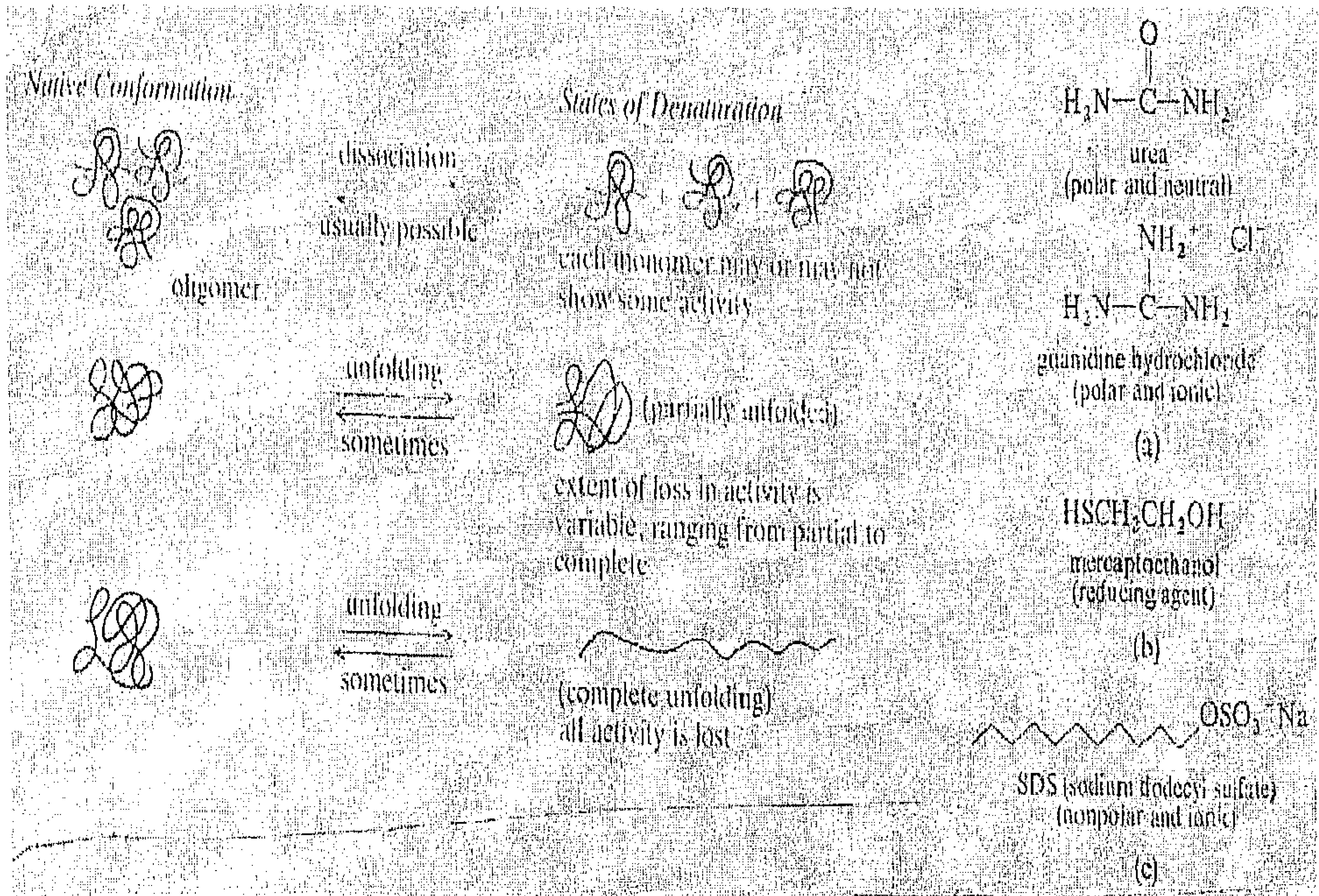
رسم (٧,١٥) تلقائية الالتفاف لسلسلة عديد الببتيد

وضحت في هذا الرسم النظري عملية تشكل البروتين أثناء التصنيع في الخلية. الهيكل الإلكتروني ثلاثي الأبعاد الفريد للبروتين يتم إنجازه تلقائيا باللولبة Coiling والالتفاف Twisting والانحناء Bending والانثناء Folding المستمر لعديد الببتيد غالبا أثناء صناعته على الرايبوزومات Ribosomes . ويبدأ التصنيع من اليسار بارتباط وحدتي بناء الرايبوزوم Large and Small Ribosomal Subunits مع جزي الرسول mRNA . ويحمل كل رايبوزوم بالترتيب المتعاقب من اليسار إلى اليمين جزءا أطول من عديد الببتيد النامي Growing Polypeptide أثناء التصنيع .والرايبوزوم كامل التكوين أقصي اليمين الحامل للببتيد يتفكك إلى وحداته محررا الببتيد. وقد يبدأ البروتين في التجمع إلى الشكل النشط من سلسلة كاملة التكوين. وعلماء كيمياء البروتينات فشلوا في معرفة قوانين تشكل البروتين إلى البناء الثالث . (Becher and Deamer).



رسم (٧,١٦) التدرج في مستويات بناء البروتينات

١-البناء الأول Primary Structure .وهو ترتيب الأحماض الأمينية في سلسلة عديد الببتيد .٢-البناء الثاني Secondary Structure. وهو على نوعين : (أ) الحلزوني α-helix (ب) صفيحة – بيتا β- Sheet ٣ – الانطواء الموقعي Local Folding إلى وحدات العملDomains المتكونة من التفاف مناطق من سلسلة عديد الببتيد إلى شكل كروي ذات نشاط مميز كما هو مبين في بناء الأجسام المضادة Anti Bodies ٤- البناء الثالث Tertiary Structureهو الشكل النهائي الكروي لسلسلة واحدة من عديد الببتيد كما هو مبين لأحد وحدات بناء الهيموجلوبين البروتينية , بيتا β ٤- البناء الرابع Quaternary Structure هو الشكل النهائي الطبيعي النشـــط للبروتين المكون من تجمع تلقائي لعدد من وحدات البناء البروتينية Monomers or Subunits كمـــا هو مبيـــن لجزيء أ-الهيموجلوبين الكروي والمكون من أربع وحدات بناء بروتينية , زوج لكل نوع ألفا α وبيتاβ . ب- بروتيـــن التيوبيوليـــن الثنائـــي (α β) Tubulin Dimer في تكوين الانيبيات الدقيقيـــة Microtubules (Zubay, 1993).



رسم (٧,١٨) البناء الطبيعي وتنوع حالات إزالة الشكل الطبيعي.

١- تفكك وحدات البناء Sub unit Dissociation: كل وحدة بناء منفصلة قد لا تبدي أي نشاط . ومن الممكن استعادة البناء الطبيعي النشط ٢- إزالة الانطواء Folding جزئيا غالبا يؤدي إلى فقد الوظيفة جزئيا أو كليا . ومن الممكن استعادة البناء الطبيعي النشط . ٣- إزالة الانطواء Folding كليا يؤدي إلى فقد الوظيفة كليا . ومن الممكن استعادة البناء الطبيعي النشط. ومبين بعض العوامل المزيلة لشكل البروتين الطبيعي وهي اليوريا وهيدروكلوريد الجوانيدين والميركبتوايثانول والمنظف SDS .

وحدات العمل

تتشكل أجزاء كثير من سلاسل عديد الببتيد وخاصة الكبيرة منها إلى عدد من الأشكال الكروية الصغيرة ثلاثية الأبعاد بقطر يقدر بحوالي 25 أنجستروم. ويلزم لتكوينها 100 –200 من بواقي الأحماض الأمينية .وهي متصلة معا بنفس العمود الفقري المشترك . وتكون كل وحدة ما يشبه البناء الثالث الكروي . ويدعى كل شكل كروي وحدة عمل Domain، وهي ذات وظيفة بيولوجية محددة . ومجموع وظائف وحدات العمل لنفس السلسلة الببتيدية ذات علاقة . ويعتمد أحدها على الآخر .فمثلا عندما تكون الوظيفة نشاطاً أنزيمياً. تحفز هذه الأنشطة المختلفة لوحدات العمل على حدوث سلسلة من التفاعلات المتعاقبة ذات العلاقة .ويكون ناتج نشاط أحد وحدات العمل الإنزيمي هو مادة تفاعل للنشاط الإنزيمي التالي في وحدة عمل أخرى وهكذا . وتكون الوسائط الأيضية غالبا مرتبطة إلى الموقع النشط للإنزيم. وتنتقل مباشرة من موقع نشط إلى آخر دون أن تحرر إلى الوسط الخلوي. وتحدث مثل هذه التفاعلات بكفاءة أكبر وكما يمكن تنظيم كامل المعبر بكفاءة أعلى بوجود مثل هذا التوجيه المحدد لانتقال الوسائط الأيضية. ويكثر هذا النوع من التشكل في الإنزيمات (البروتينات) متعددة الوظائف Multifunctional Proteins كما في الإنزيم صانع الكربامويل فوسفات Carbamoyl Phosphate Synthase والإنزيم صانع الأحماض العضوية Fatty Acid Synthase . ويمكن اعتبار كل وحدة عمل بروتينا مستقلا . فعزل وحدات العمل هذه بقطع سلسلة الببتيد جزئيا قد لا يفقدها نشاطها . وتندمج وحدات العمل معا في معظم الحالات في بناء كروي كبير يصعب تمييزها .

وتتكون كل من وحدات البناء للإنزيم مزيل هيدروجين 3- فوسفات الجلسرول من وحدتي عمل Domains .ولكل وظيفة محددة ومستقلة عن الأخرى ولكن يكمل كل منهما الآخر . فترتبط الأولى مع أل NAD^+ والثانية تعمل على نقل الإلكترونات . وفي بروتينات أخرى يتكون موقع الإنزيم النشط من تجمع هذه الوحدات معا .

ويعتقد أن الجين المشفر لسلاسل الببتيد متعددة الوظائف والمكونة من وحدات عمل Domains هو ناتج اندماج جينات كانت منفصلة أصلا في كائنات سابقة. وبعد الاندماج في جين واحد يشفر لها جميعا, أصبحت الجينات المندمجة اكسونات Exons لتشفر لوحدات العمل هذه . مثل هذه الجينات المتواجدة بكثرة في الخلايا حقيقية النواة تعرف بالجينات المجزأة Split Genes وذلك لتواجد ترتيبات غير مشفرة (غير مقروءة تعرف بالانترونات Introns) بين الترتيبات المشفرة وهي الاكسونات . فبعض وحدات العمل يوجد ما يشبهها حرة أو وحدة عمل أو وحدة بناء في بروتينات أخرى أو في معقدات إنزيمية أخرى مثل الكالموديولين المتواجد في كثير من البروتينات . ومضاعفة الجين الأم Primordial Gene المتبوع بطفرات متراكمة لأحد هذه النسخ أدى إلى ظهور العائلات البروتينية . فيمتلك بروتين الكالموديولين مثلا أربع وحدات عمل صغيرة متشابه لارتباط الكالسيوم والتي قد تكون نتيجة لمضاعفة جين واحد أصلا.

صانع الأحماض العضوية :

ومن أمثلة السلاسل الببتيدية متعددة الوظائف تلك المكونة لصانع الأحماض العضويةFatty Acid Synthase ذات الثمانية أنشطة أنزيمية موزعة على ثلاث وحدات عمل كبيرة Domains . ومجمل هذه الأنشطة ينتهي بصناعة جزيء الحامض العضوي بالميتيك Palmitic Acid. فتمتلك وحدة العمل الكبيرة الأولى المواقع المستقبلة لمدخلات التصنيع وهي أستيل مرافق أ Acetyl-CoA (أو

بروبيونيل مرافق أ Propionyl-CoA) ومالونيل مرافق أ Malonyl -CoA وثلاثة أنشطة في ثلاث وحدات عمل صغيرة .وهذه الأنشطة هي :

1- نشاط ناقل مجموعة الأسيل Acyl Transferase(AT) . والذي يربط مجموعة الأسيل إلى مجموعة ثيول في الإنزيم برابطة إستر كبريتية Thioester Bond . ويعمل أيضا على نقل مجموعة الأسيل غير الناضجة إلى ثيول وحدة عمل صغرى ناقلة لمجموعة الأسيل والمعروفة بالبروتين الناقل لمجموعة الإسيل Acyl Carrier Protein = ACP وربطها برابطة إستر كبريتية . وهي جزء من وحدة العمل الثانية الكبرى .وتمتلك هذه الوحدة الصغرى شبكة Prosthetic Group تشبه تلك المتواجدة في مرافق الإنزيم أ CoA-SH وتدعى مجموعة الفوسفوبانتيثين Phosphopantetheine Group . وبعد الإنضاج ينقل هذا النشاط مجموعة الأسيل ثانية إلى ثيول الإنزيم المكثف Condensing Enzyme (CE). وتكون الشبكة ذراعا طويلا قادرا على الحركة والوصول إلى عدد من المواقع لباقي الأنشطة في وحدة العمل الكبرى الثانية .

2- نشاط ناقل مجموعة المالونيل Malonyl Transfrase . والذي يربط مجموعة المالونيل إلى مجموعة ثيول برابطة إستر كبريتية . و ثم يتم نقله إلى ثيول وحدة العمل ACP مع بداية كل دورة .

3- نشاط مكثف لهما Condensing Enzyme or B-ketoacyl-ACP Synthase . يتكون من تكثيف حامض المالونيك وحامض الأسيتيك في الدورة الأولى في عملية التصنيع الوسيط أسيتو أستيل المرتبط لثيول الإنزيم المكثف Acetoacetyl-CE برابطة الاستر الكبريتية . ويتحرر غاز ثاني أكسيد الكربون. وينقل الوسيط قبل بدء الإنضاج إلى مجموعة ثيول

ألـــ –ACP (Acetoacetyl-ACP) بالنشاط AT كما ذكرنا .ويبقى محمولا على الوحدة ACP أثناء الإنضاج .

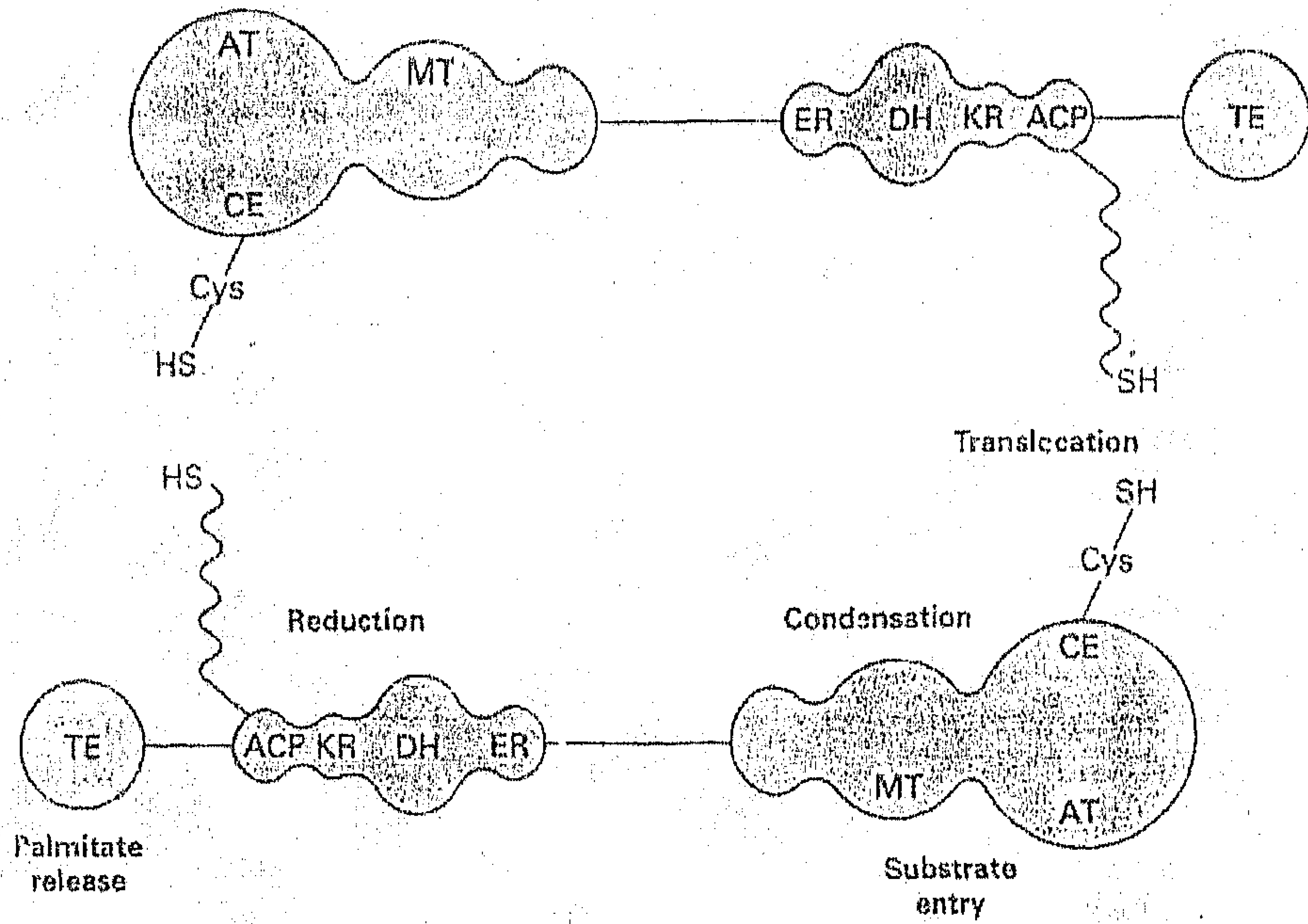
وتمتلك وحدة العمل الثانية بالإضافة للبروتين الناقل لمجموعة الإسيل الأنشطة التالية :

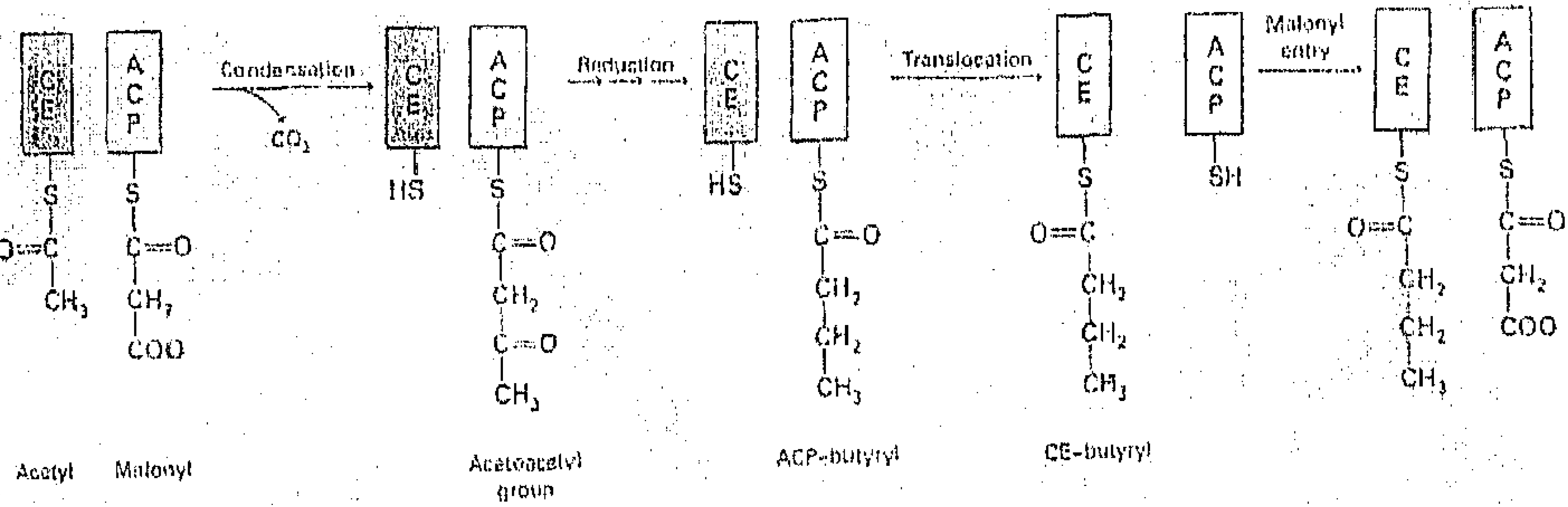
1- نشاط مختزل مجموعة الكيتون – بيتا في جزيء الأسيتو أستيل ACP-(Acetoacetyl-ACP) وهو معتمد أل NADPH B-Keto Acyl-ACP Reductase(KR)

2- نشاط مزيل الماء من ناتج الاختزال B-Hydroxy Acyl-ACP وهو Dehydratase(DH).

3- نشاط مختزل الرابطة الزوجية والناتجة من إزالة الماء في الوسيط المرتبط . وهو معتمد أل NADPH و يدعى 2,3(or $\alpha\beta$)- Unsaturated (or Δ^2 enoyl) -ACP(ER) .

ثم ينقل الأسيل الناتج إلى الإنزيم المكثف بفعل النشاط ATويحل محله جزيء جديد من مالونيل مرافق أ بفعل النشاط MT. ويضاف إليه ذرتان من الكربون من حامض المالونيل –مرافق أ المرتبط مع الوحدة ACP إلى طرفه الكربوكسيلي . ثم يعاد ثانية إلى الوحدة ACP ليتم إنضاجه . وتتكرر نفس الأحداث آنفة الذكر إلى أن ينتهي بصناعة الحامض العضوي بالميتيك .





رسم (٧,١٩) صانع الأحماض العضوية

يتكون من سلسلتين .وتتكون كل سلسلة من ثلاثة وحدات عمل .الأولى تمتلك الأنشطة AT و MT و CE . والثانية تمتلك ACP والانشطة KR و DH و ER . والثالثة تمتلك النشاط Thioesterase(TE) . فيسمح الذراع المرن لمجموعة الفوسفوبانتيثينين Phosphopantetheinyl Group الحاملة للوسائط من نقل مجموعات الأسيل من موقع نشاط إلى آخر . ومبين التفاعلات لدورة واحدة وهي الأولى .

المستوى الرابع في بناء البروتينات

يحدث المزيد من التداخلات المختلفة بين المجموعات الجانبية لسلاسل ببتيدية متماثلة أو مختلفة لعمل تجمع بروتيني فريد ذي بناء ثلاثي الأبعاد ودور بيولوجي محدد ويعرف بالبناء الرابع للبروتين Quaternary Structure. وتساهم جميع أنواع التداخلات (الروابط)غير الإلكترونية آنفة الذكر البينية Intermolecular Interactions في ثبات هذا البناء . وقد يضاف إليها رابطة السلفايد الثنائية (S-S) وخاصة في بروتينات الإفراز العاملة خارج الخلية . وهي تداخلات بعيدة المدى ومتنوعة . ولهذا فان التنبؤ في البناء الرابع البروتيني غير ممكن. هذا مع العلم أن كل وحدة بناء بروتينية مثبتة بتداخلات داخلية Intramolecular Interactions قصيرة المدى وطويلة المدى .

وتتجمع وحدات البناء البروتينية نتيجة التداخلات فيما بينها ومع الوسط المحيط . وأهم القوى الدافعة لإحداث التجمع والتداخل بين وحدات البناء هي رابطة الكره للماء. وتكون وحدات البناء قليلة القطبية نسبيا معا شكلا كرويا ذا أحماض أمينية قطبية سائدة على السطح وأحماض أمينية غير قطبية سائدة في المركز .ويتم عكس ذلك في وسط غير مائي كالأغشية البيولوجية .وتقوم الروابط الأخرى متعاونة معا لتحديد خصوصية هذا التجمع .

فتتكون العديد من البروتينات النشطة بيولوجيا من أكثر من وحدة بناء Subunits ويدعى Multimeric Protein. وكل وحدة بناء عبارة عن سلسلة من عديد الببتيد في شكلها الكروي الثالث. وتتجمع هذه الوحدات معا تلقائيا لتكون البروتين الطبيعي النشط Active Native Protein .

التجمعات والمعقدات البروتينية:

التجمعات والمعقدات البروتينية على أنواع نذكر منها .

1- متماثلة وحدات البناء : وهي ذات وظيفة واحدة ولكن تقوم بها بكفاءة أعلى وبقابلية أكبر للتنظيم والسيطرة كما في Homooligomeric Proteins. فمثلا يتكون صانع الجلوتامين من 12 وحدة بناء بروتينية في أل *E-coli* ويتكون إنزيم الهكسوكينيز من وحدتين بكتلة 108 كيلو دالتون.

2- مختلفة وحدات البناء: وهي غالبا ذات وظائف مختلفة ومعقدة البناء Multifunctional Complexes . وتتعاون هذه الوحدات مختلفة الأنشطة معا لتؤدي وظيفة مشتركة كما فيHeterooligomeric Proteins . ووحدات البناء المنفردة ليست ذات نشاط بيولوجي Inactive . وكل وحدة بناء قد تكون من النوع البسيط Simple أو من النوع المرتبط Conjugated إلى مركب غير بروتيني كشبكة مكملة للنشاط Prosthetic Group . فمثلا مزيل هيدروجين حامض اللكتيك ذو الوزن الجزيئي 140 كيلو دالتون مكون من أربع وحدات بناء بروتينية على نوعين H و M . والهيموجلوبين مكون من أربع وحدات بناء على نوعين ألفا وبيتا .وكل منها مرتبط إلى مجموعة الهيم.

3- مختلفة وحدات البناء ولكن إحداها ذات نشاط إنزيمي والأخرى ذات دور تنظيمي بنائي . فمثلا يتكون الإنزيم مفسفر البروتينات أ Protein Kinase A معتمد أل cAMP من 4 وحدات بروتينية على نوعين . إحداها تمتلك الموقع النشط للإنزيم وتعرف بالوحدة المحفزة Catalytic Subunit(C) . والثانية ذات دور تنظيمي لنشاط الأولى . وتعرف بالوحدة المنظمة Regulatory Subunit(R) . والوحدة المحفزة غير نشطة في التجمع

الرباعي Tetramer . وتصبح نشطة بعد تحررها منفردة . وهذا لا يتم إلا بوجود تركيز مرتفع من ألمنظم cAMP .

وتعمل هذه البروتينات بتعاون وتناسق بين وحدات بنائها . وتتواجد مثل هذه البروتينات (الإنزيمات) كحد أدنى على حالين أحدهما نشط والآخر غير نشط. وأن التحول فيما بينهما عكسي وتحت السيطرة . فقد يؤدي ارتباط مادة منظمة إلى بروتين الإنزيم مثل الموقع الآخر (غير الموقع النشط) Allosteric Site إلى تكوين الإنزيم النشط من غير النشط (لزيادة ثبات الشكل النشط) . وتعرف مثل هذه المادة بالمادة المنشطةActivator .وقد يؤدي إلى زيادة ثبات وتكوين النوع غير النشط . وتعرف مثل هذه المادة بالمادة المثبطة Inhibitor .

وهذه البروتينات تبدى تعاونا إيجابيا أو سلبيا في العمل بين وحدات بنائها البروتينية النشطة Cooperativity . فمثلا قد يزيد ارتباط مادة التفاعل أو مادة منظمة لأحد الوحدات البروتينية من كفاءة الوحدات الأخرى (تعاون إيجابي) أو العكس (تعاون سلبي) .

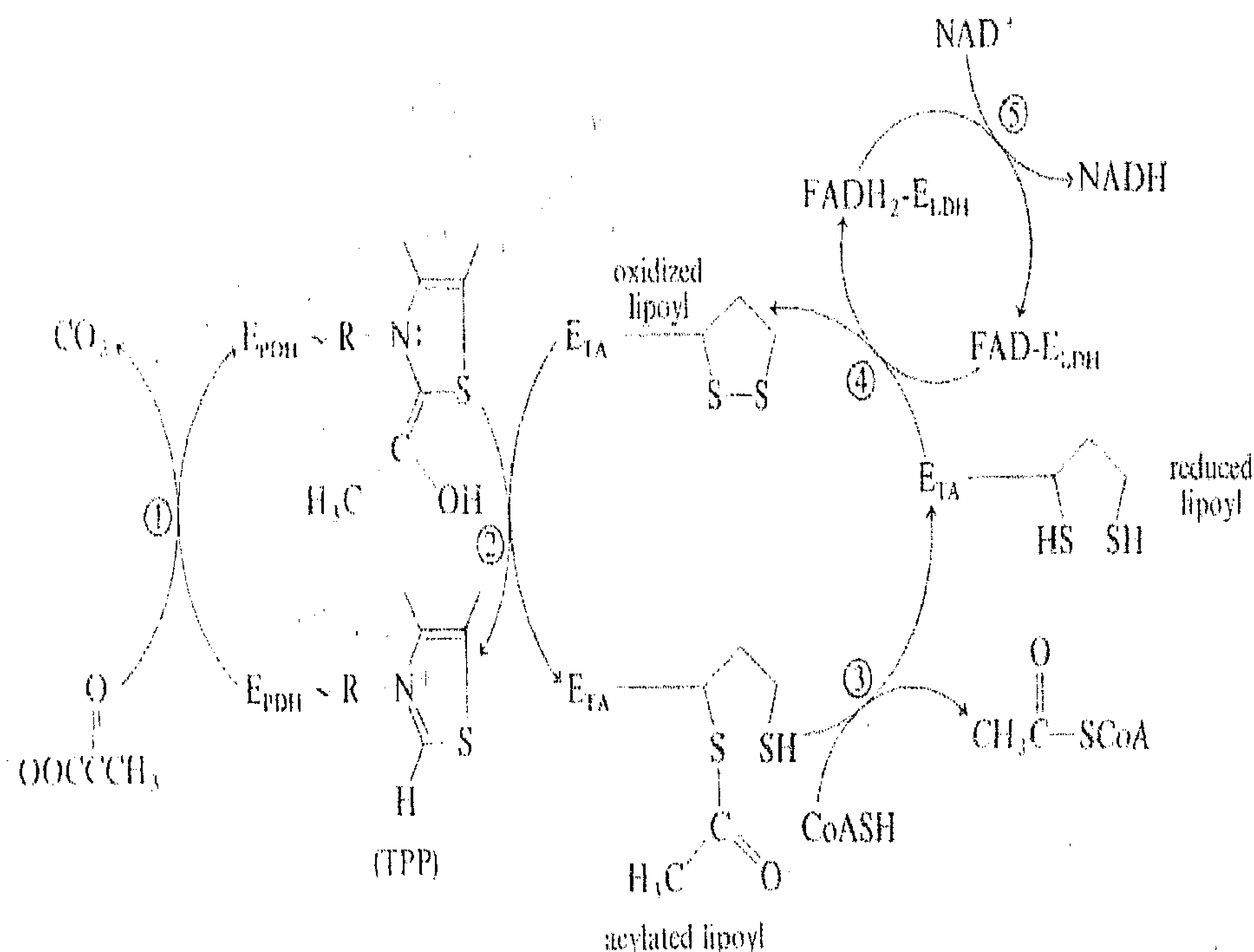
ومن أمثلة المعقدات البروتينية متعددة الوحدات البروتينية والأنشطة الإنزيمية نذكر الآتي :

مزيل هيدروجين حامض البيروفيك

معقد مزيل هيدروجين حامض البيروفيك Pyruvate Dehydrogenase Complex متعدد وحدات البناء والأنشطة . وفي خلايا أل E-coli , يتكون هذا المعقد من 60 وحدة بناء بروتينية في ثلاثة أنواع من الأنشطة . وكل نوع ذو نشاط إنزيمي مختلف . وتعمل هذه الأنشطة معا على ربط معبر الجليكوليزز Glycolysis إلى دورة كريبس Krebs Cycle. ويتم تحويل حامض البيروفيك إلى

أستيل مرافق أ Acetyl-CoAفي خمس خطوات . وكل خطوة محفزة بأحد هذه الأنشطة الإنزيمية الثلاثة . ويساعد كل نشاط مجموعة كيميائية غير بروتينية . وتعمل كل منها كعامل مساعد مكمل لعمل هذه الأنشطة .وكل منها مشتق نشـــط لأحد الفيتامينات. وبعضها يعمل كشبكة مرتبطة مع البروتين وهي مجموعـــة الـــ FAD (من الرايبوفلافين فيتامين ب2) وحامض اللبويك وTPP (من الثيامين فيتامين ب I) وبعضها يعمل كمرافقات للإنزيم وهي أل NAD^+ (من فيتامين النياسين) ومرافق الإنزيم أ CoA-SH من فيتامين البانتوثيك) . ويصبح عدد مشتقات الفيتامينات المشاركة في كامل هذا التحول خمسة .

وناتج النشاط الإنزيمي الأول ما هو إلا مادة تفاعل للنشاط الإنزيمي التالي . وهكذا يتم النقل الموجه للوسائط الأيضية المرتبطة من موقع نشط إلى آخر دون أن يتم تحررها إلى الوسط المحيط . وهذا يمنع تخفيفها في كامل حجم الخلية .



رسم (٧,٢٠) ملخص لعمل مزيل هيدروجين حامض البيروفيك .

الخطوات الخمسة في عمل الإنزيم هي :١- تفاعل حامض البيروفيك مع مجموعة الثيامين ثنائية الفوسفاتTPP المرتبطة إلى وحدة البناء E_1 ذات النشاط Pyruvate Decarboxylase or dehydrogenase . ويحدث إزالة لمجموعة الكربوكسيل ويتكون الوسيط HETPP .٢- هذه الوحدة تحفز على حدوث التفاعل الثاني وهو أكسدة المجموعة HETPP إلى مجموعة الاستيل ونقل هذه المجموعة مع زوجا من الإلكترونات إلى حامض اللبويك المؤكسد والمرتبط مع مجموعة إبسلون لباقي الحامض الأميني ليسين Lipoyllysine في وحدة البناء E_2 ذات النشاط Dihydrolipoyl Transacetylase مكونا رابطة استر كبريتية Thioesterمع حامض اللبويك. ٣-في التفاعل الثالث , تنقل الوحدة E_2 مجموعة الأستيل إلى المستقبل النهائي وهو مرافق الإنزيم أ CoA-SH ويتحرر حامض اللبويك المختزل . ٤- في التفاعل الرابع يؤكسد حامض اللبويك بالنشاط Dihydrolipoyl Dehydrogease المتواجد في الوحدة E_3 الفلافونية . ٥- في التفاعل الخامس تؤكسد الشبكة الفلافونية FAD في الوحدة E_3 بنفس النشاط معتمد أل NAD^+ كمستقبل نهائي للإلكترونات . وبهذا يصبح الإنزيم جاهز لبدء دورة تحفزية جديدة . (Bohinski).

الفصل الثامن

الميوجلوبين والهيموجلوبين

دور الميوجلوبين والهيموجلوبين في نقل الأكسجين

لتوضيح العلاقة بين البناء والوظيفة والارتباط التعاوني والمستويات الأربعة في البناء البروتيني وعلاقاتها معا ودور المادة الوراثية في تحديد هذه المستويات والكثير من أسس التشكل البروتيني والعوامل التي تؤثر فيها ، تم اختيار أكثر البروتينات المدروسة في هذا المجال وهي الهيموجلوبين والميوجلوبين . وسنستعرض بناء ودور كل منهما في نقل الأكسجين .

الهيموجلوبين والميوجلوبين بروتينات مرتبطة

الهيموجلوبين Hb وكل وحدة من وحدات بنائه البروتينية والميوجلوبين Mb بروتينات هيمية Hemoproteins مرتبطة Conjugated Proteins . فهي تتكون من جزء بروتيني Apoprotein يسمى جلوبين Globin وجزء غير بروتيني وهي مجموعة الهيم Hem تسمى الشبكة Prosthetic group . فمجموعة الهيم شبكة مكملة لعمل البروتين في نقل الأكسجين. والشبكة مرتبطة إلكترونيا وبشدة مع الجزء البروتيني. ومجموعة الهيم كتلك المتواجدة في السيتوكرومات وبعض الإنزيمات الأخرى مثل الكتليز والبيروكسيديز وبعض الأكسيديزز. ولهذا تسمى هذه البروتينات بالبروتينات الهيمية Hemoproteins. وكل جزء من مكونات هذه البروتينات غير نشط بمفرده. أما تواجدهما معا يكون ما يسمى البروتين الكامل Holoprotein النشط بيولوجيا . ولوجود معدن الحديد في مجموعة الهيم أيضا دعي البعض لتسميتهم بالبروتينات المعدنية Metalloproteins.

ترقيم بواقي الأحماض الأمينية

ترقم بواقي الأحماض الأمينية ترقيما خاصا في كل من الميوجلوبين والهيموجلوبين . فيعطى الحامض الأميني رمز الحلزونة ورقم تواجده في تلك الحلزونة . وترقم بواقي الأحماض الأمينية في تلك الحلزونة ابتداء من الطرف الأميني لها . فمثلا الحامض الأميني B5 يعني انه رقم 5 في الحلزونة B . و FG3 تعني الحامض رقم ثلاثة في الوصلة الرابطة بين الحلزونة F و G . وقد يستخدم النظام المألوف وهو الترقيم المتتالي لكامل السلسلة ابتداء من الطرف الأميني . وقد يستخدم كلا النوعين معا مثلا EF6(83) وهذا يعني رقم 83 في البناء الأول للسلسلة وهو أيضا رقم 6 في الوصلة EF .وأرقام بواقي الهستيدين القريب والبعيد في الهيموجلوبين هي F8 وF7 على التوالي .

مجموعة الهيم

مجموعة الهيم نظام حلقي مختلف الذرات. وتتكون من حلقة البورفيرين (البروتوبورفيرين نوع IX) المتحدة في مركزها مع ذرة الحديدوز . فتتكون مجموعة الهيم من اتحاد الحديد مع نيتروجين حلقة البورفيرين . وهي ذات روابط زوجية موزعة بالتناوب مع روابط فردية . ومجموعة الهيم هي المسؤولة عن أطياف اللون الأحمر الخاص للدم والأنسجة . وتتكون حلقة البورفيرين من أربع حلقات من البيرول والمرتبطة معا بأربع ذرات كربون . وحلقة البيرول حلقة خماسية غير مشبعة ومتنوعة الذرات حيث تحوي ذرة نيتروجين. وتوجد مجموعات جانبية خاصة لحلقة البورفيرين وهي مجموعات الميثيل والبروبيونيك والفينيل مرتبطة مع حلقات البيرول وتميزها عن غيرها من نظائر البروتوبورفيرينات .

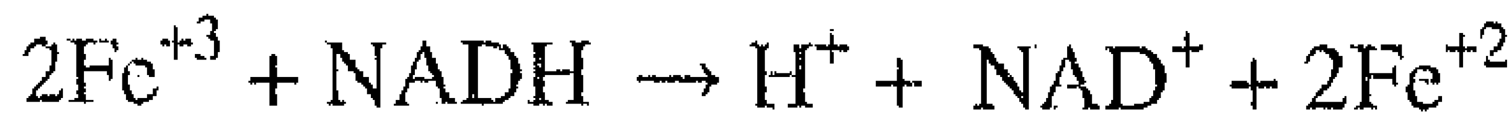
وذرة الحديد في وسط حلقة البورفيرين مرتبطة بروابط إلكترونية تعاونية مع ذرات النيتروجين الأربعة لحلقات البيرول , بالإضافة إلى ارتباطها برابطة تعاونية خامسة مع ذرة نيتروجين لمجموعة الاميدازول لباقي الحامض الأميني هستيدين ويدعى الهستيدين القريب Proximal Histidine F8(93) .

ويرتبط الأكسجين برابطة تعاونية إلكترونية سادسة من الجانب الآخر لحلقة الهيم. فالحديد هو المركز الذي يرتبط إليه الأكسجين من الجهة الأخرى لمجموعة الاميدازول القريب أي من الجانب الآخر لحلقة البورفيرين حيث تتواجد مجموعة الاميدازول لباقي هستيدين يدعى بالهستيدين البعيد Distal Histidine E7. وبهذا يصبح الحديد مرتبطا بست روابط مكونا لشكل ذي ثمانية أوجه Octahedral. وكل ذرة مرتبطة مع الحديد المركزي ممثلة لأحدى زوايا هذا الشكل. والروابط الخامسة والسادسة متعامدة مع مستوى مجموعة البورفيرين تقريبا. وتتواجد كل منها على أحد جانبي حلقة الهيم المستوية . وتبقى ذرة الحديد في كل من الهيموجلوبين والميوجلوبين في نفس حالة التأكسد (حديدوز) دون تغيير سواء كان الأكسجين مرتبطا أو غير مرتبط .

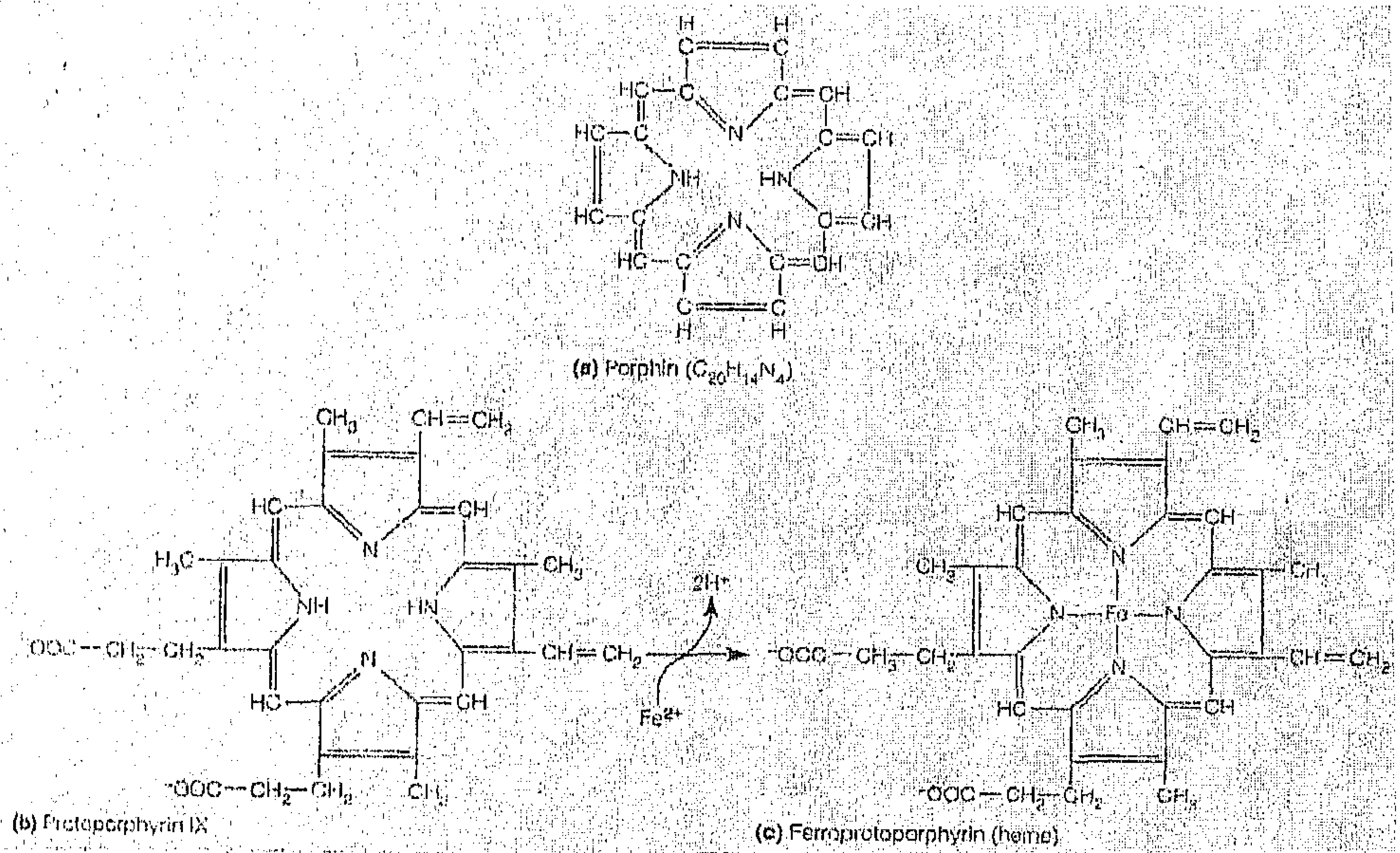
وبعض الجزيئات الصغيرة مثل CO,CN, NO, N_3 قادرة على الارتباط غير العكسي مع الحديد وبمحبة أكبر من تلك للأكسجين . ولهذا فان هذه المركبات عالية السمية. ويغير الارتباط مع الأكسجين من بناء ذرة الحديدوز الإلكتروني ودرجة قطبيتها وبالتالي بعدها عن مركز حلقة البورفيرين دون أن يغير في حالة التأكسد لها . وهذا ما يبينه تغير لون الدم من الأسود المزرق القاتم في الأوردة إلى اللون الساطع الأحمر في الشرايين ومن التغير في بناء البروتين الأكسجيني واللاأكسجيني.

ويؤكسد الحديدوز تلقائيا مكونا الميتهيموجلوبين(Methemoglobin(MHb والميتميوجلوبين(Metmyoglobin(MMb . وتصبح هذه الجزيئات قادرة على الارتباط مع الماء بدل الأكسجين . ويعزى اللون البني القاتم للدم الجاف واللحم القديم إلى أكسدة الحديدوز الى حديديك .

وكـــرات الدم الحــمراء تحـــوي إنزيـــم مختـــزل الميتهيموجلوبين MetHb- Rductase (MHb- RD) والأنسجة تحوي إنزيم مختزل الميتميوجلوبين MetMb - Reductase (MtMb-RD) معتمدة أل NADH والتي تحول الحديديك إلى الحديدوز الطبيعي .



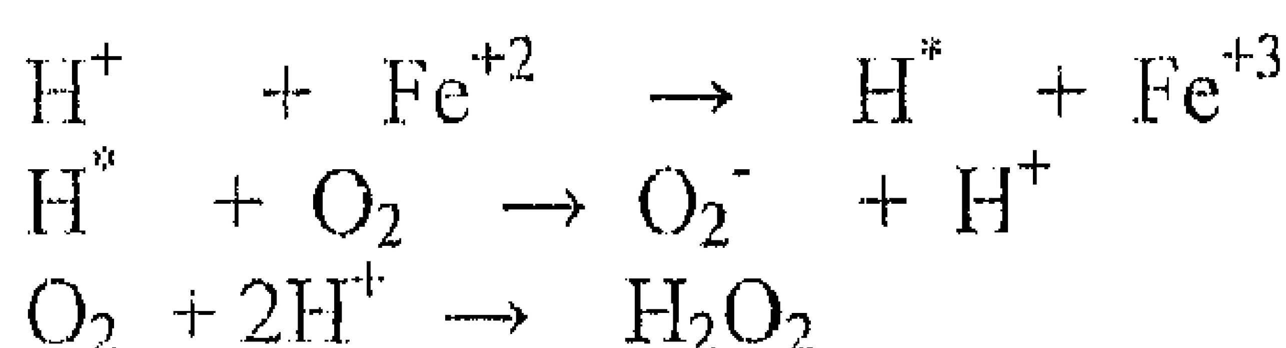
$$2Fe^{+3} + NADH \rightarrow H^{+} + NAD^{+} + 2Fe^{+2}$$



رسم (٨,١) بناء حلقة البورفيرين

أ- مبيــن حلقة البورفيرين Porphrin وهي ابسط البورفيرينات ب- أحد المتناظرات وهو البروتوبورفيرين IX ج- بعد اتحــاد الأخــير مــع الحديــــد تتكــون مجموعــة الهيــم Ferroprotoporphyrin . والهيم Hem هي أيضا شبكة Prosthetic Group السيتوكرومات . وتتكون مجموعة الهيم من حلقة البورفيرين المتحدة مع ذرة الحديد خلال ذرات النيتروجين الأربعة لحلقــات البيــرول. ولمقــدرة الإلكترونات على تغييــر مواقعهــا Delocalization لتذبذبها Resonance فجميع الروابط في حلقــة البورفيرين متماثلة (متكافئــة). (Mathews).

وارتباط الأكسجين يحمي الحديد من الأكسدة التلقائية حيث يقل معدل النشاط المؤكسد كلما زاد الارتباط مع الأكسجين أي تركيز الأكسجين والذي يعبر عنه بالضغط الجزئي للأكسجين PO_2 . وتتم أكسدة الحديدوز إلى حديديك بتحفيز حامضي (بروتون) .ويعمل البروتون على أكسدة الحديدوز إلى حديديك ويصبح البروتون ذرة هيدروجين نشطة (راديكال) . والتي تعمل بدورها على اختزال الأكسجين الذائب في الماء إلى راديكال فوق أكسيد الأكسجين الأنيوني O_2^- ولتصبح هي بروتون . ويرتبط البروتون مع O_2^- ليحول إلى فوق أكسيد الهيدروجين H_2O_2. وارتباط الأكسجين مع الحديد يمنع مهاجمة البروتونات للحديد.



$$H^+ + Fe^{+2} \rightarrow H^* + Fe^{+3}$$
$$H^* + O_2 \rightarrow O_2^- + H^+$$
$$O_2 + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$$



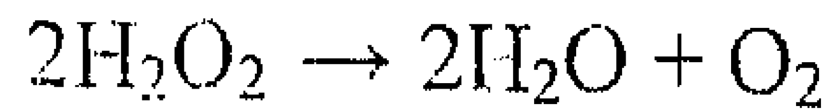
$$Fe^{+2} + O_2 \rightarrow O_2^-$$

كما أن استبدال الهستيدين البعيد في الميوجلوبين مثلا بأي حامض أميني آخر بطرق الهندسة الوراثية تقلل من محبة الميوجلوبين للأكسجين وتزيد من معدل الأكسدة الذاتية . ولقد أعطى وجود الأسبارتيك في موقع الهستيدين البعيد أعلى معدل أكسدة ذاتية (350 مرة مقارنة بالعادي). وأيضا ذرة النيتروجين لحلقة الاميدازول (الهستيدين البعيد) ذات رقم التأين 5.5 تواجه جيب الهيم . ولهذا تعمل كمصيدة للبروتونات وتحمي الحديد من البروتونات . وكما ذكر بيروتس فان تطور البروتينات الكيميائي شديد الذكاء .

ويتم التعامل مع الراديكال فوق أكسيد الأكسجين الأنيوني الضار من قبل إنزيمات أخرى مثل الدسميوتيز Dismutase والكتليز Catalase والمحفزة على حدوث التفاعلات التالية على التوالي:



$$2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$$



$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$$

دور بروتين الجلوبين

يغير بروتين الجلوبين من محبة ارتباط الأكسجين لمجموعة الهيم ويمنع من أكسدة الحديد فيها. كما ويجعل ارتباط الأكسجين مع مجموعات الهيم عكسيا. ويتم هذا بالإحاطة بها ومنع تقاربها من مجموعات أخرى. فمثلا ذرة الحديدوز في الهيم المعزول (بدون الجلوبين) غير قادرة على الارتباط بالأكسجين عكسيا وتتأكسد بوجود الأكسجين إلى الحديديك خلال تكوين وسائط معقدة تتكون من تجسير جزيء الأكسجين لمجموعتين من الهيم . ويمكن منع هذا التفاعل بإضافة مجموعات (عمل مشتقات) كبيرة للهيم تمنع التقارب وجها لوجه بينهما فيزيائيا. مثل هذه المشتقات قادرة على ارتباط الأكسجين عكسيا وذات درجة من المحبة تشبه تلك للميوجلوبين .

الميوجلوبين

يتواجد الميوجلوبين في الأنسجة ويعتبر مكان تخزين للأكسجين . ووظيفة الميوجلوبين الفسيولوجية هي الارتباط العكسي مع الأكسجين. ولهذا تزداد كمية الميوجلوبين في الأنسجة ذات النشاط العالي مثل العضلات ويزداد لونها الأحمر. وهو ذو محبة أعلى للارتباط مع الأكسجين منه لجزيئات الهيموجلوبين المتواجدة في كرات الدم الحمراء .وهذا يسهل ويزيد من معدل نقل الأكسجين من الدم إلى الأنسجة حيث مكان استهلاك الأكسجين . ويحرر منه الأكسجين وينتشر تلقائيا مع فـرق التركيز إلى مكان الاستعمال الرئيسي في الميتوكوندريا خـلال التنـفس

الخلـوي والاستعمـال الثانـوي فـي بعـض العضيـات الأخـرى مثل البيروكسيزومات Peroxisomes والشبكة البلازمية الداخلية . فمعدل انتشار الأكسجين من الشعيرات الدموية إلى الأنسجة وبالتالي معدل التنفس الخلوي يحدده ذوبان الأكسجين القليل نسبيا في الماء . ووظيفة الميوجلوبين اكثر وضوحا في الثديات المائية مثل الحيتان والفقمة التي تحوي في أنسجتها العضلية ميوجلوبين عشرة أضعاف مثيلتها في الحيوانات البرية .

البناء الأول والثاني للميوجلوبين

يتكون جزيء الميوجلوبين Myogiobin =Mb من سلسلة ببتيدية واحدة (وحدة بناء بروتينية واحدة) Monomer مكونة من بواقي 153 حامضا أمينيا وذات كتلة تساوي 16.7 كيلو دالتون. وتتشكل سلسلة عديد الببتيد إلى البناء الثاني مكونة ثمانية قطع حلزونية – ألفا والمسماة A, B, C, D, E, F, G, H, بالترتيب ابتداء من الطرف النيتروجيني ومنتهية بالطرف الكربوكسيلي . ويتراوح طول الحلزونات من 7 – 24 من بواقي الأحماض الأمينية بمجموع قدره 121 باقي حامض أميني (وبنسبة تصل إلى 75%) من أصل بواقي 153 حامض أميني . ومن الجدير ذكره انه لا وجود لصفائح بيتا ولروابط السلفايد S-S في هذا الجزيء. وهذا متوقع لبروتين يعمل داخل الخلية .

ويفصل القطع الحلزونية انحناءات بيتا ووصلات ذات بناء غير منتظمة عشوائي وعددها ستة . وتسمى بأسماء الحلزونات التي تربط بينها وهي : AB , CD , DE , EF , FG , GH . هذا بالإضافة إلى قطعتين عند الأطراف تسمى NA أي المتواجدة عند الطرف الأميني و HC أي المتواجدة عند الطرف الكربوكسيلي . و تنهي بواقي أربعة أحماض أمينية من البرولين أربعة من الحلزونات. وهذا يعني وجود موانع أخرى لاستمرار البناء الحلزوني . ومعظم الحلزونات من

النوع ألفا إلا أن شدة انحناءات بيتا عند نهايات الحلزونات A و C و E و G جعلها تتحول إلى النوع 3_{10}.

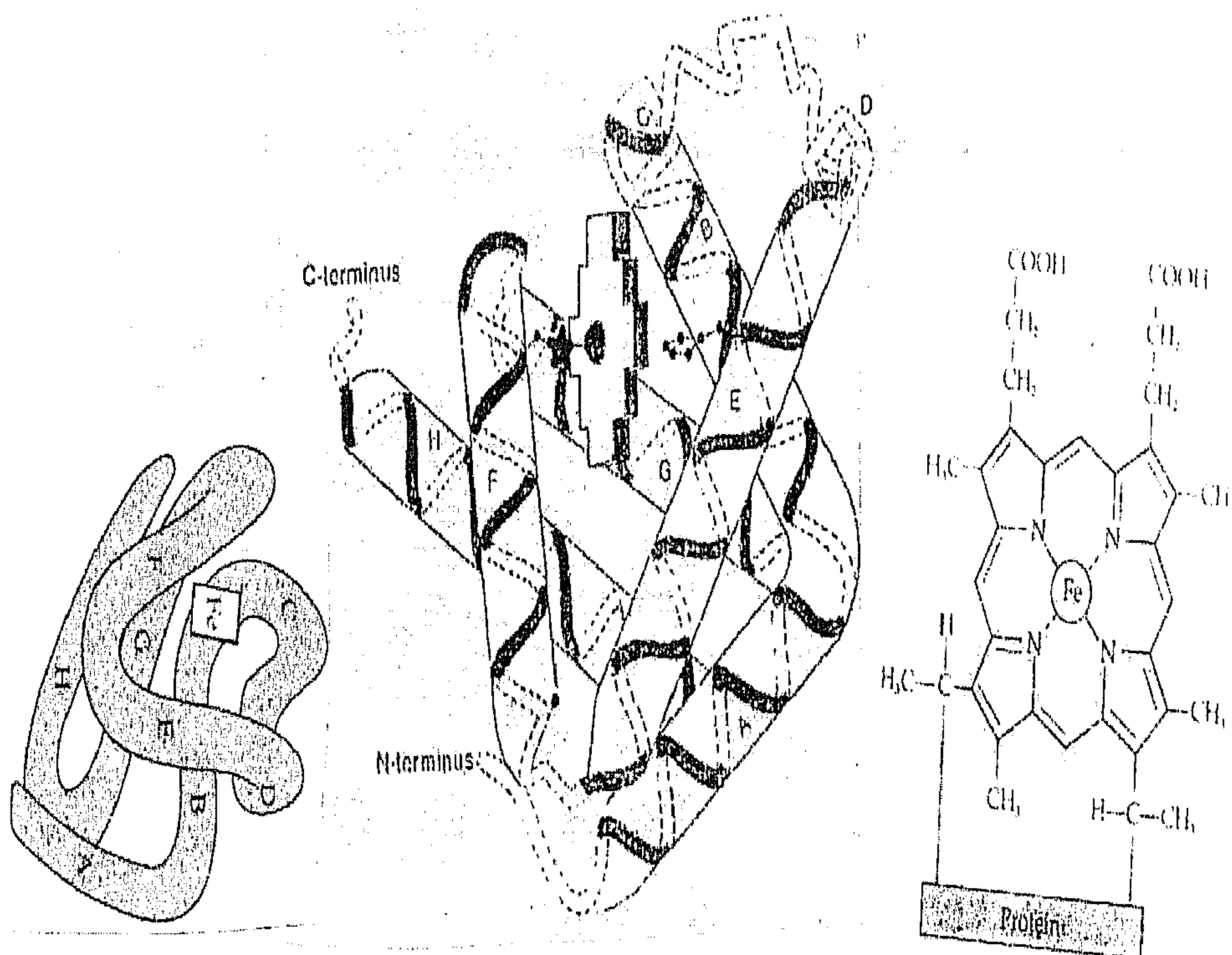
البناء الثالث لجزيء الميوجلوبين

تتشكل القطع الحلزونية الثماني تلقائيا لتكون جزيء الميوجلوبين ذا الشكل الكروي (البيضاوي) المتراص والمتماسك والذائب في الماء وذا الأبعاد 25×44×44 انجستروم .ويتم هذا بعد الاتحاد مع الهيم. ويتم هذا بمساعدة الوصلات والانحناءات ومشاركة جميع أنواع الروابط غير الإلكترونية المختلفة بين المجموعات الجانبية لبواقي الأحماض الأمينية وأهمها قوى الكره للماء . وتسمح أجزاء السلسلة غير الحلزونية والممثلة ل 25% من بواقي الأحماض الأمينية بالتجمع إلى الشكل النهائي المنتظم للقطع الحلزونية. فهي تعمل كمفاصل وتساهم في تكوين الشكل الكروي وثبات الجزيء. فهي تجعل الجزيء قابلا للتشكل بالإضافة لمشاركتها بعمل روابط غير إلكترونية .

وتكثر على سطح الجزيء بواقي الأحماض الأمينية القطبية .وتكثر في داخله بواقي الأحماض الأمينية غير القطبية باستثناء تلك التي تلزم للارتباط مع الهيم Hem. فمثلا يتواجد في مركز البروتين جزيئات من الهستيدين من أصل 12 متواجدة في السلسلة . وتتواجد مجموعة الهيم في أخدود (انبعاج داخلي) لا يسمح بتواجد الماء أو دخول الماء إليه. وهو ذو طبيعة غير قطبية باستثناء باقي الهستيدين القريب Proximal Histidine واللازم لعمل الرابطة التعاونية مع الحديد. وتساعد طبيعة الأخدود غير القطبية على تثبيت مجموعة الهيم غير القطبية بروابط الكره للماء . وهذا البناء يحمي الحديدوز من التأكسد إلى الحديديك حتى لا تفقد مجموعة الهيم وظيفتها البيولوجية في نقل الأكسجين . والجيب غير القطبي مكون بشكل رئيس من الحلزونات E و F ومناطق تلامسها مع الحلزونات H و G و C

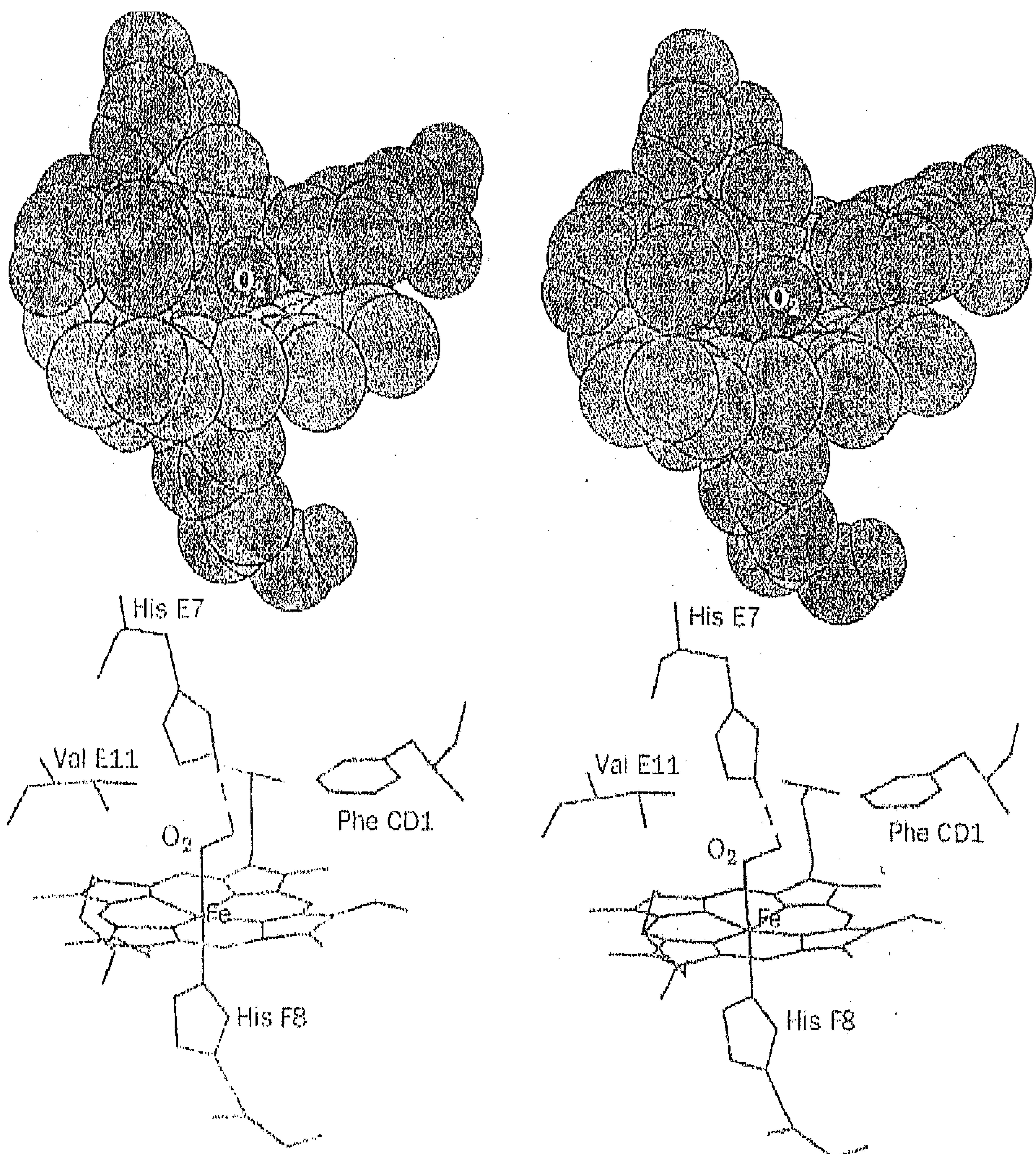
و B والوصلات FG وCD. والجانب الآخر لمجموعة الهيم يقابله الهستيدين البعيد Distal Histidine غير المرتبط .

ويرتبط الأكسجين مع ذرة الحديد لمجموعة الهيم المتواجدة في عمق الجزيء. ويسهل الوسط غير القطبي ارتباط الأكسجين دون حدوث نقل للإلكترونات(الاختزال له والأكسدة لذرة الحديد) .



رسم (٨,٢) الميوجلوبين

يتكون من سلسلة ببتيدية واحدة (وحدة بناء بروتينية واحدة Monomeric Protein) مكونة من بواقي ١٥٤ حامض أميني .وتكون السلسلة ٨ حلزونات تدعى A,B,C,D,E,F G, and H ووصلات تسمي بأسماء الحلزونات الموصلة بينها . بالإضافة لتلك المتواجدة عند الأطراف. ويتواجد في العضلات (وأنسجة الجسم المختلفة) ويشبه في بناءه الثالث أحد وحدات الهيموجلوبين. وهو بروتين مرتبط Conjugated Protein. ومبين البناء الكيميائي لمجموعة الهيم الذي يشبه تلك المتواجدة في الهيموجلوبين والسيتوكرومات .وهي مكملة لعمل الكثير من البروتينات وتدعى شبكة Prosthetic group وتحوي على ذرة الحديد الناقلة للأكسجين بارتباطها معه عكسيا.

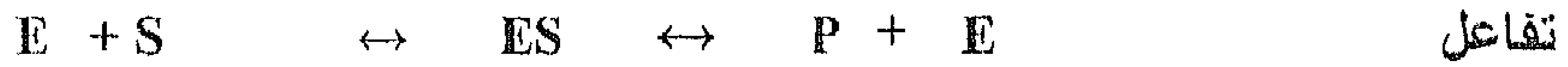


رسم (٨,٣) مخطط لمعقد الهيم في الميوجلوبين الأكسجيني .

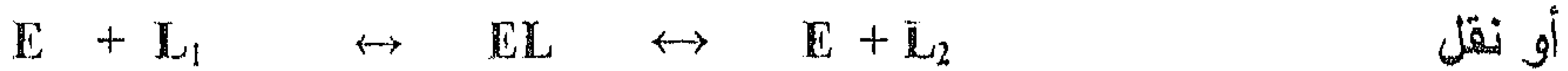
أ- نموذج الحيز الممتلئ ب- نموذج هيكلي . وتمثل الخطوط المتقطعة الروابط الهيدروجينية بين الهستيدين البعيد والأكسجين المرتبط. (Voet) .

ارتباط الأكسجين مع الميوجلوبين :

البروتينات الأحادية مثل الميوجلوبين أوعديدة وحدة البناء ولكن لا تبدي الارتباط التعاوني (التداخل بين وحدات البناء نتيجة ارتباط الرابط Ligand=L) كالأكسجين ذات منحنى إشباع متماثل Hyperbolic . ولهذا توصف بأنها تطيع علاقات (معادلات) نظام ميكالس–منتن والذي يمكن أن يمثل بالمعادلات التالية :



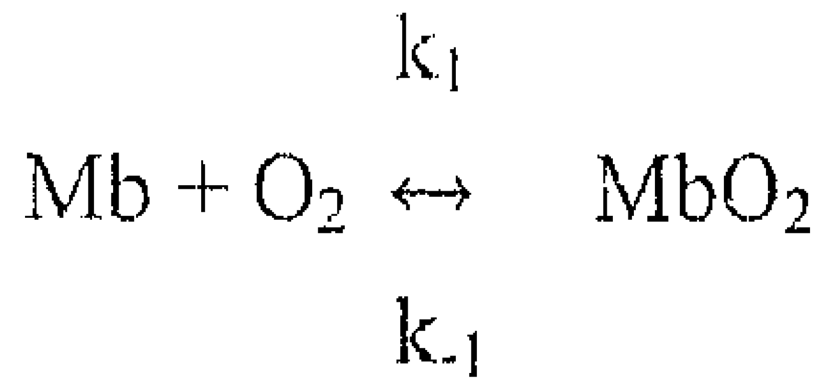
تفاعل $E + S \leftrightarrow ES \leftrightarrow P + E$



أو نقل $E + L_1 \leftrightarrow EL \leftrightarrow E + L_2$

حيث E تمثل الإنزيم أو البروتين الناقل و S تمثل مادة التفاعل و P ناتج التفاعل و ES معقد الإنزيم– مادة التفاعل و L_1 تمثل الرابط Ligand في موقع 1 و L_2 تمثل الرابط في موقع آخر 2 و EL معقد البروتين الناقل –الرابط .

ويمثل ارتباط الأكسجين مع الميوجلوبين بتفاعل عكسي كالآتي:



$$Mb + O_2 \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\leftrightarrow}} MbO_2$$

وعند الاتزان الحراري , فان ثابت التفكك (Kd (Dissociation يساوي:

$$Kd = \frac{[Mb][O_2]}{[MbO_2]} = \frac{k1}{k-1}$$

وثابت الارتباط (Kb(Binding يساوي :

$$Kb = \frac{[MbO_2]}{[Mb][O_2]} = \frac{k-1}{k1}$$

وثابت التفكك هومقلوب ثابت الارتباط مع الأكسجين في الاتجاه المعاكس. ويعبر عن حالة الاتزان العكسي بثابت التفكك وليس بثابت الارتباط تمشيا مع ثابت الاتزان لتأين الأحماض والقواعد . ويمثل المحبة (درجة الارتباط) بين البروتين

والمادة المرتبطة (الرابط Ligand) مثل الأكسجين . ويعبر عن نسبة تشبع البروتين (الجزء المرتبط من البروتين MbO_2) كنسبة مئوية أو كجزء من الواحد عند تركيز محدد من الرابط لمجموع الجزيئات المرتبطة MbO_2 والحرة Mb . ويرمز لها بالرمز YO_2 ويعبر عن تركيز الأكسجين لكونه غازاً بضغطه الجزئي Partial Pressure .ويرمز له بالرمز PO_2 . وتمثل نسبة التشبع العلاقات التالية :

$$YO_2 = \frac{[MbO_2]}{[Mb]+[MbO_2]}$$

وبعد التعويض بقيمة MbO_2 بدلالة ثابت التفكك Kd

$$[MbO_2] = \frac{[Mb][O_2]}{Kd}$$

نحصل على العلاقة

$$YO_2 = \frac{[Mb][O_2]}{Kd\left\{ [Mb] + \frac{[Mb][O_2]}{Kd}\right\}}$$

وبترتيب المعادلة وحذف المشترك والتعويض بدل تركيز الأكسجين$[O_2]$ بضغطه الجزئي PO_2 نحصل على العلاقة :

$$YO_2 = \frac{[Mb][O_2]}{Kd[Mb]+[Mb][O_2]}$$

$$YO_2 = \frac{[O_2]}{Kd+[O_2]} = \frac{PO_2}{Kd+PO_2}$$

ويعبـــر عن ضغط الأكسجين (التركيز) اللازم لتحقيق 50% إشبـــاع أو المســـبب لإشباع نصف جزيئات الميوجلوبين بالرمز P50 .وهو أيضا يعبـــر

عـــــن محبـــــة الميـــــوجلوبين للأكسجيـــــن كمـــــا تبيـــــن العـــــلاقات التالية : حيث YO_2 = 50%=0.5 .

$$0.5 = \frac{P50}{Kd + P50} \Rightarrow 0.5Kd + 0.5P50 = P50 \Rightarrow 0.5Kd = 0.5P50$$

إذا يمكن القول أن **Kd = P50** .

نذكر بان ثابت التأين للأحماض Ka=Kd أيضا يساوي تركيز البروتون $[H^+]$عندما يكون 50% من الحامض مرتبطاً مع البروتون HA والنصف الاخر متأين A^- . أي عندما يتساوى pH مع ألـــ pKa . ويمكن تمثيل نسبة الحامض المرتبط مع البروتون Y_{HA} بالآتي :

$$HA \leftrightarrow H^+ + A^-$$

$$Kd = Ka = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

$$Y_{HA} = \frac{[HA]}{[A^-] + [HA]}$$

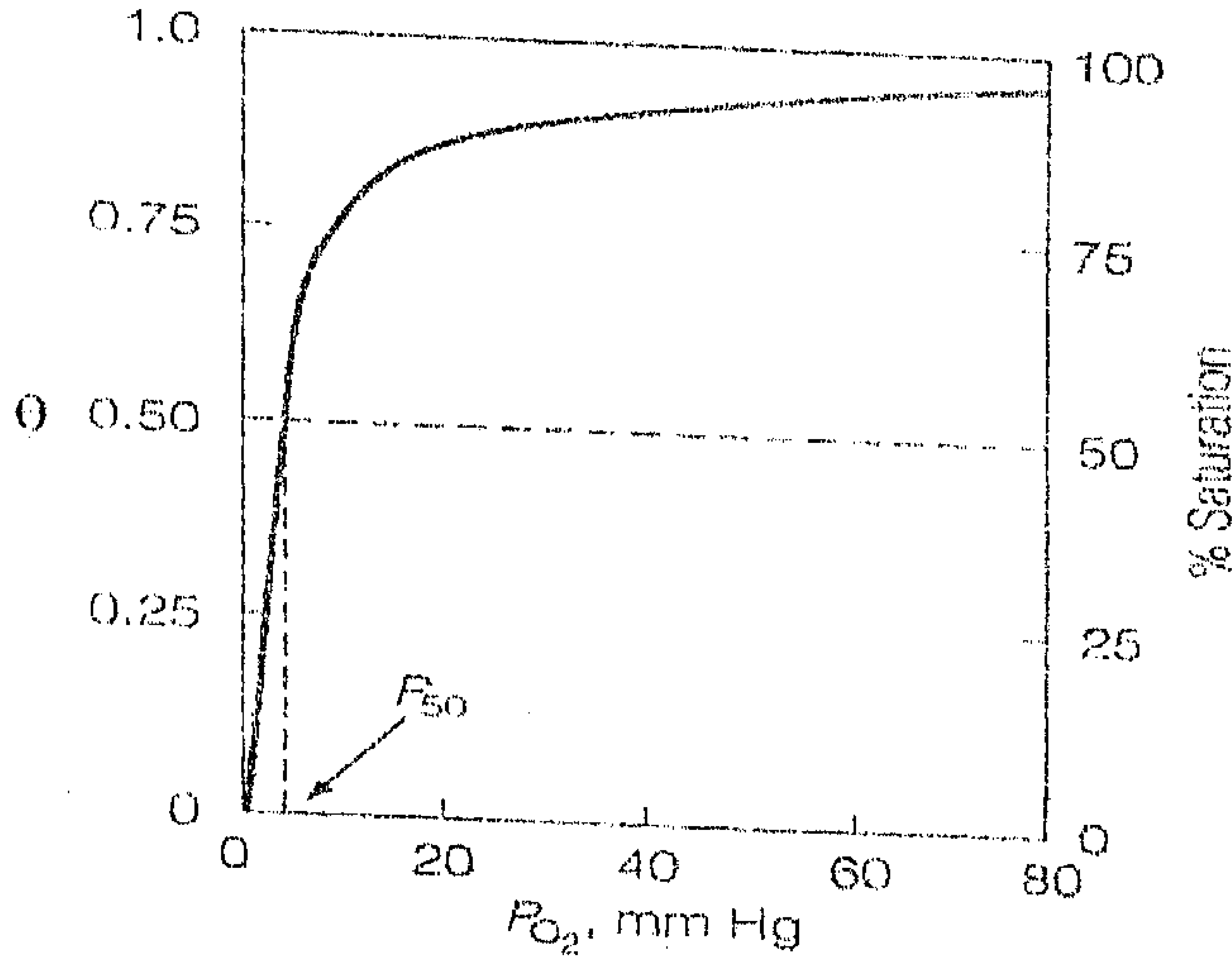
وعندما يكون 50% فقط من الحامض حاملاً للبروتون فان Y_{HA} تساوي 0.5 لان $[HA]=[A^-]$

$$Y_{HA} = \frac{[HA]}{2[HA]} = 0.5$$

أو

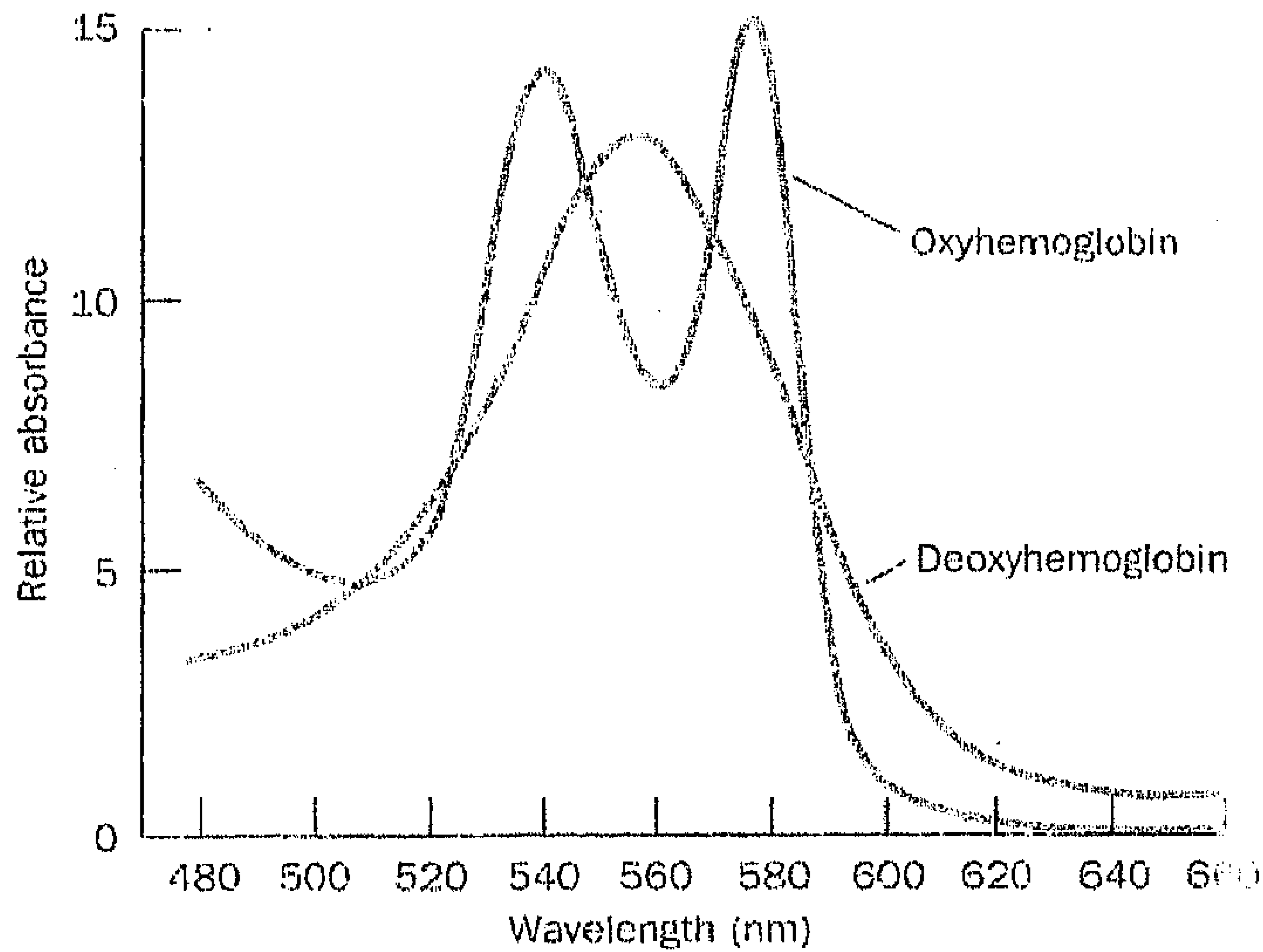
$$0.5 = \frac{[HA]}{[A^-] + [HA]} \Rightarrow 0.5[A^-] + 0.5[HA] = [HA] \Rightarrow [A^-] = [HA]$$

ويشبه منحنى الإشباع للميوجلوبين منحنى المعايرة . ولكنه يوضح العلاقة بين نسبة المرتبط من البروتين (الميوجلوبين) YO_2 مع اختلاف التركيز للرابط (الأكسجين PO_2). وهو منحنى لتفاعلات الرتبة الأولى المتماثل Hyperbolic والمبين لعلاقة أسية (لوغارتمية) بين التركيز ودرجة الإشباع . وهو يشبه منحنى الإشباع للإنزيمات التي تطيع معادلة ميكالس منتن Michaelis- Menten كما سنرى عند دراسة الإنزيمات.



رسم (٨,٤) منحنى الإشباع للميوجلوبين.

يبين ارتبـــــاط الأكسجين مع الميوجلوبين ويعبر عن العلاقة بين تركيز الأكسجين PO_2 (الضغط الجزئي للأكسجين) ونسبة المرتبط من جزيئات الميوجلوبين كنسبة مئوية Saturation % (يسار) أو جزء من الواحد (يمين) θ .وقيمةP50 اللازمة لإشباع ٥٠% مبينة على المنحنى . وتساوي وحدة التور واحد ملليمتر زئبق عند ٠,٠ درجة مئوية (٠,١٣٣ كيلو باسكال) . و 760 تور= ١ ضغط جوي (Mathews).



رسم (٨,٥) منحنى امتصاص الضوء المرئي لجزيئات الهيموجلوبين الأكسجيني واللاأكسجيني **(Voet)**

الهيموجلوبين

يتواجد الهيموجلوبين كبروتين رئيسي وكصبغة حمراء ساطعة اللون في داخل كرات الدم الحمراء . ويشكل الهيموجلوبين نسبة 80% من بروتينات كرات الدم الحمراء ونسبة 33% من وزنها . وتوفر الهيموجلوبين وسهولة عزله جعلته عرضة لكثير من التساؤلات منذ قديم الزمن . ومع ذلك لقد تم الحصول عليه على شكل بللورات عام 1849 . بينما تم الحصول على أول إنزيم على شكل بللورات عام 1926 وهو إنزيم اليورييز Urease. وهو أول بروتين عرفت كتلته وأول من عرفت وظيفته الفسيولوجية .

ويقوم الهيموجلوبين بوظيفة نقل الأكسجين وثاني أكسيد الكربون والبروتون . فينقل الهيموجلوبين الأكسجين من الرئتين (أو الخياشيم أو الجلد) إلى الشعيرات الدموية حيث تتواجد الأنسجة لاستخدامه في التنفس الخلوي . وينقل ثاني أكسيد الكربون والبروتون من الأنسجة إلى الرئتين . كما ويحافظ الهيموجلوبين على حموضة الدم ثابتة.

وذوبان الأكسجين في بلازما الدم قليل جدا يصل إلى 10^{-4} مولر . بينما الدم الكامل الذي يحوي 150 غرام Hb لكل لتر قادر على حمل O_2 بتركيز عالٍ قد يصل إلى 0.01 مولر كما هو في الهواء تقريبا .

بناء الهيموجلوبين

يتكون جزيء الهيموجلوبين من أربع وحدات بناء بروتينية Tetramer . وكل وحدة ذات مستوى من البناء الثاني والثالث يشبه ذلك لسلسلة الميوجلوبين. ووحدات البناء على نوعين. أحدهما تسمى ألفا – جلوبين والأخرى تسمى بيتا– جلوبين .

البناء الأول للهيموجلوبين

تتكون وحدة البناء – ألفا وبيتا من بواقي 141 و 146 حامضا أمينيا على التوالي . وكل وحدة منفردة غير قادرة على القيام بنقل الأكسجين العكسي لارتفاع محبتها على الارتباط مع الأكسجين كما هو الحال مع الميوجلوبين.

البناء الثاني والثالث للهيموجلوبين

وحدات البناء ألفا وبيتا وجزيء الميوجلوبين ذات علاقة . فهي متشابهة البناء الثاني والثالث على الرغم من وجود تشابه فقط بمقدار 18% من مجموع بواقي الأحماض الأمينية . وكذلك غياب الحلزونة D في وحدة البناء ألفا للهيموجلوبين .

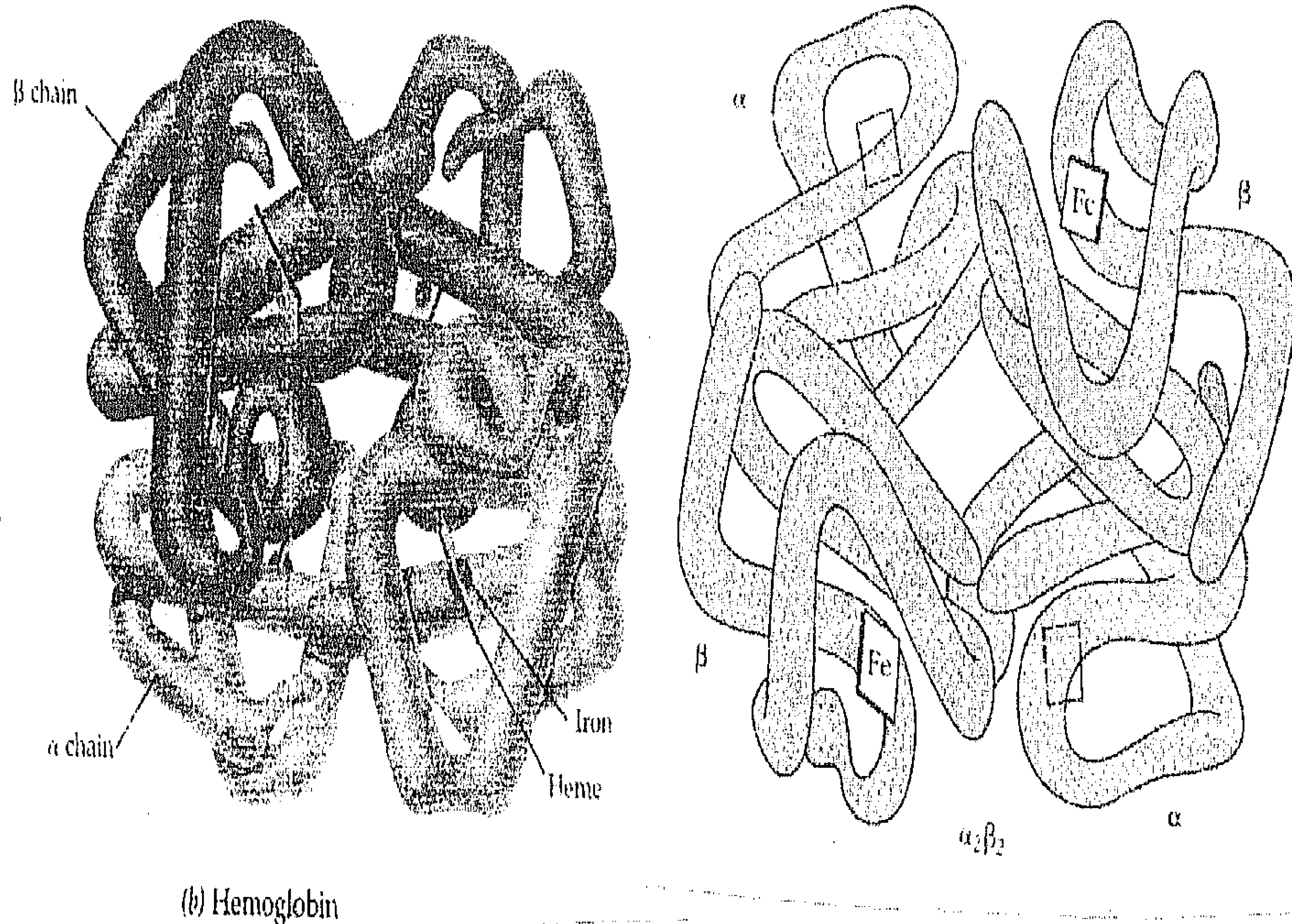
البناء الرابع للهيموجلوبين

الهيموجلوبين بروتين كروي متراص وذو أبعاد تقدر بحوالي 50×55×64 أنجستروم وكتلة تساوي 64.5 كيلو دالتون .ويتجمع زوجان من كل من وحدتي البناء ألفا 1 و 2 وبيتا 1 و2 (يدعي كل زوج من ألفا وبيتا بروتومر Protomer) لتكوين جزيء الهيموجلوبين الرباعي النشط . وهي مرتبة في بناء رابع Quaternary فريد. ووحدات البناء في الهيموجلوبين على درجة عالية من التنظيم وخاصة بين الوحدات غير المتماثلة .

ونقاط التماس بين الوحدات الفا1-بيتا1 وبين الفا2-بيتا 2 تشمل 35 حامضا أمينيا. بينما نقاط التماس بين الوحدات الفا1-بيتا 2 وبين الفا2-بيتا 1 تشمل فقط 19 حامضا أمينيا . وجميعها ذات طبيعة غير قطبية . هذا بالإضافة لعدد كبير من الروابط الهيدروجينية والأيونية (الجسور الملحية) المشاركة في تثبيت شكل الجزيء . وعلى النقيض من هذا فان نقاط التماس بين الوحدات المتماثلة قليلة جدا مثل الفا1-الفا2 و بيتا1-بيتا 2 ومعظمها ذات طبيعة قطبية .

ويعزى هذا إلى الترتيب الفريد للوحدات في البناء الرابع للهيموجلوبين . فتواجه الوحدات المتماثلة بعضها عبر قناة ذات قطر يقدر بمقدار 20 أنجستروم مليئة بالمذيب وتوازي الطول (50 أنجستروم) للجزيء والممثل للمحور ثنائي التماثل . وهذه القناة تمثل فراغا في مركز الجزيء تسمح بدخول وخروج المادة البيولوجية المنظمـــــة لعمــــل الهيموجلوبيـــــن وهي ثنائي فوسفات حامض الجلسريك DPG (2,3 -Diphosphoglyceric Acid).

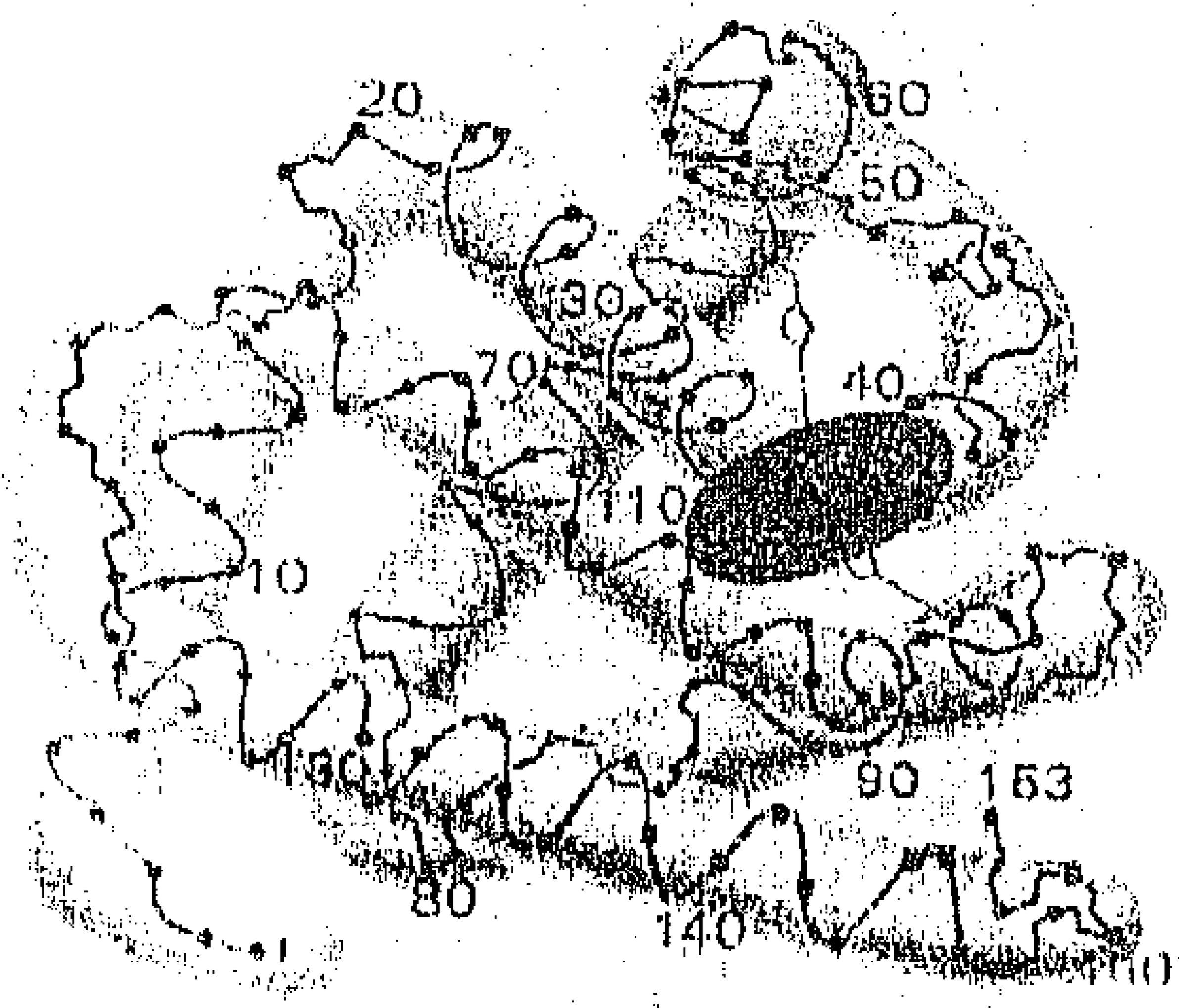
والقوى الدافعة على تجمع الوحدات معا هي نفس القوى الدافعة على الالتفاف التلقائي لكل وحدة إلى الشكل الثاني والثالث وأهمها قوى الكره للماء . ولهذا ليس غريبا أن تتواجد المجموعات القطبية على السطح وغير القطبية في مركز الجزيء الكروي باستثناء ما يلزم لعمل البروتين .

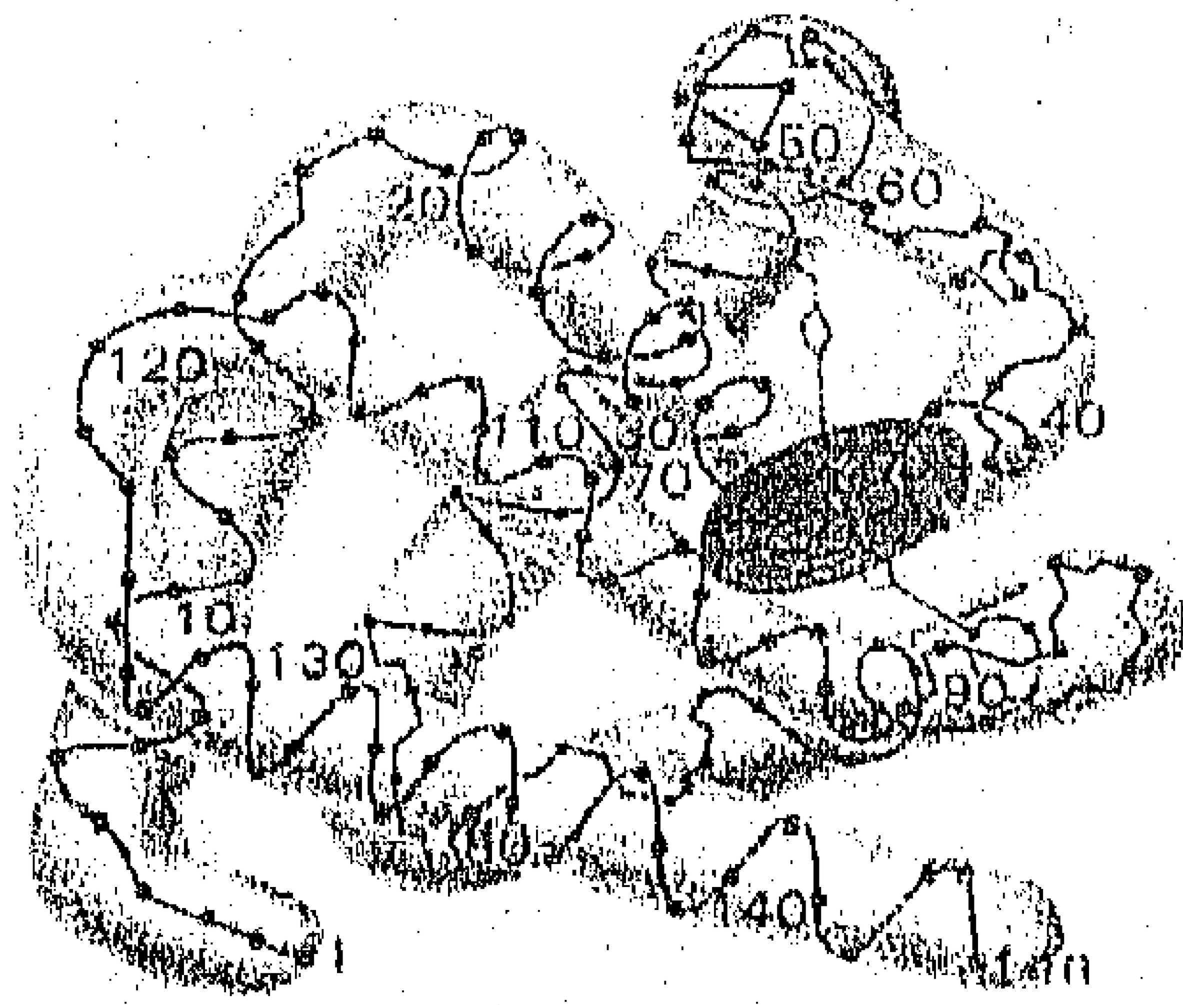


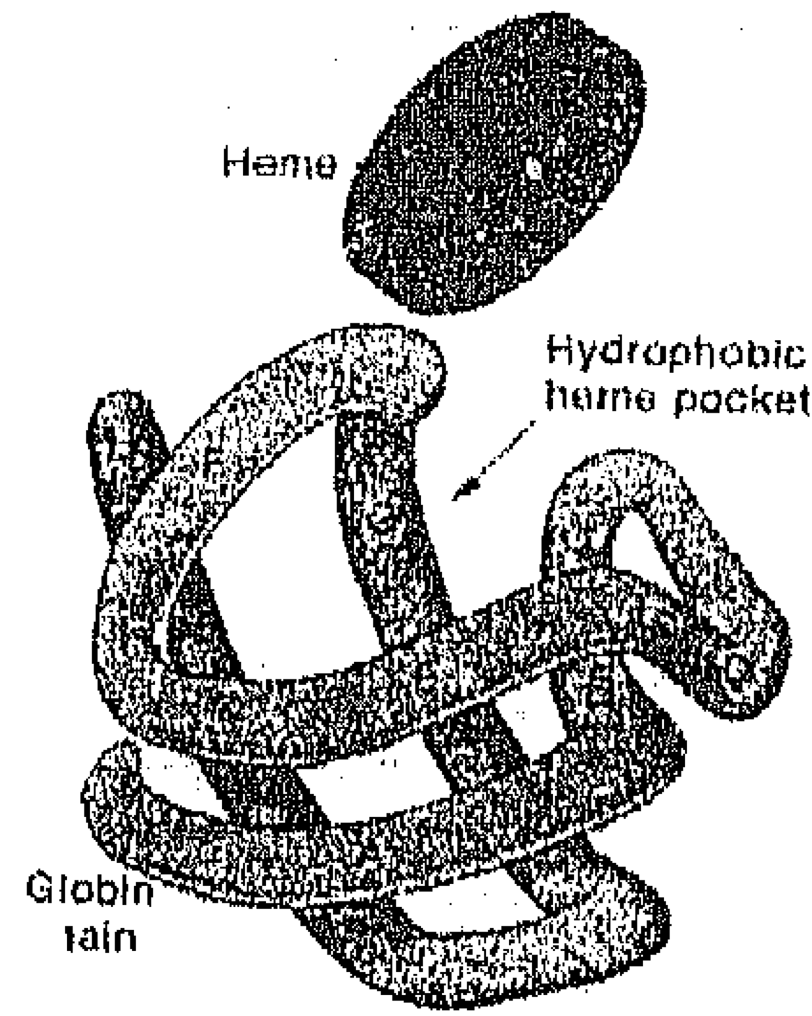
(b) Hemoglobin

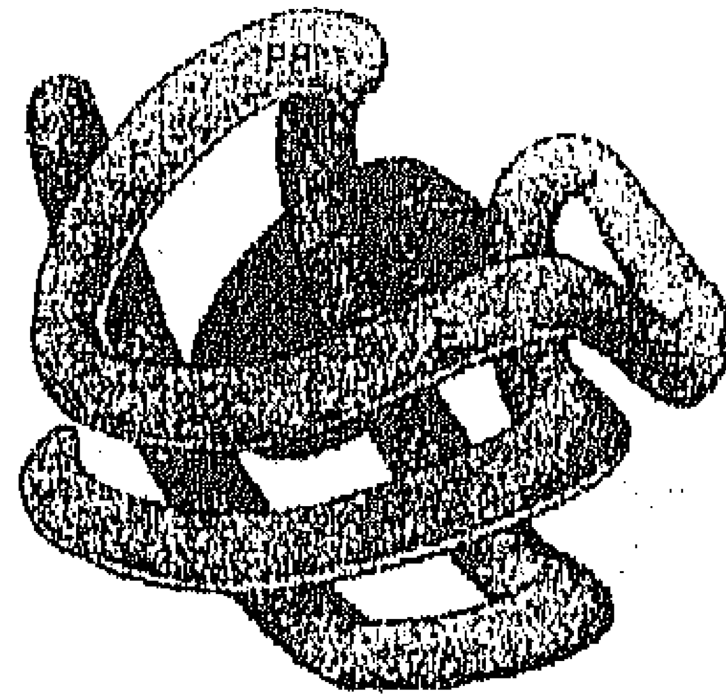
رسم (٨,٦) الهيموجلوبين

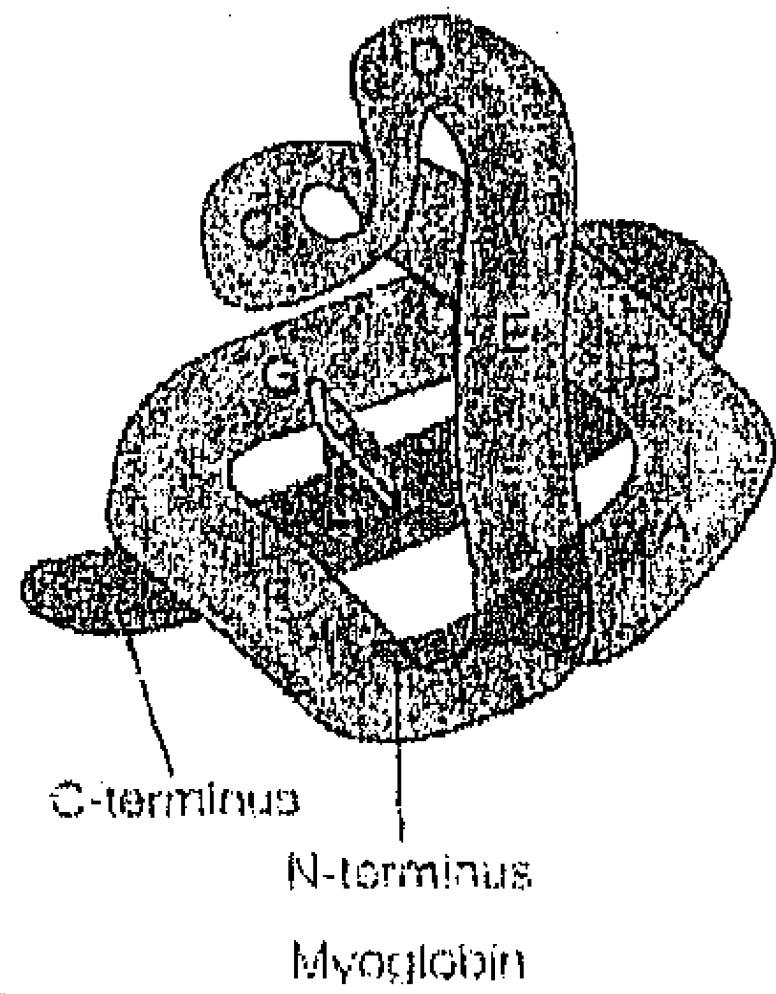
الهيموجلوبين بروتين كروي ذو مستوى من البناء الرابع Quaternary Structure . ويتكون الهيموجلوبين من أربع وحدات بناء بروتينية Tetramer تقع في نوعين: أحدها يدعى ألفا α والآخر يدعى بيتا β. ويكون زوجين منهما αβ (يدعى Protomer) جزيء الهيموجلوبين $\alpha_2\beta_2$. وكل وحدة بناء ذات بنـــاء أول وثاني وثالث خاص وفريد بها .ومع ذلك كل منها تشبه لحد كبير الميوجلوبين . وكل منهـــا مرتبطـــة إلى نفس المجموعة غير البروتينية المتواجدة في الميوجلوبين وتعرف بالهيم Hem . (Zubay و Bohinski).

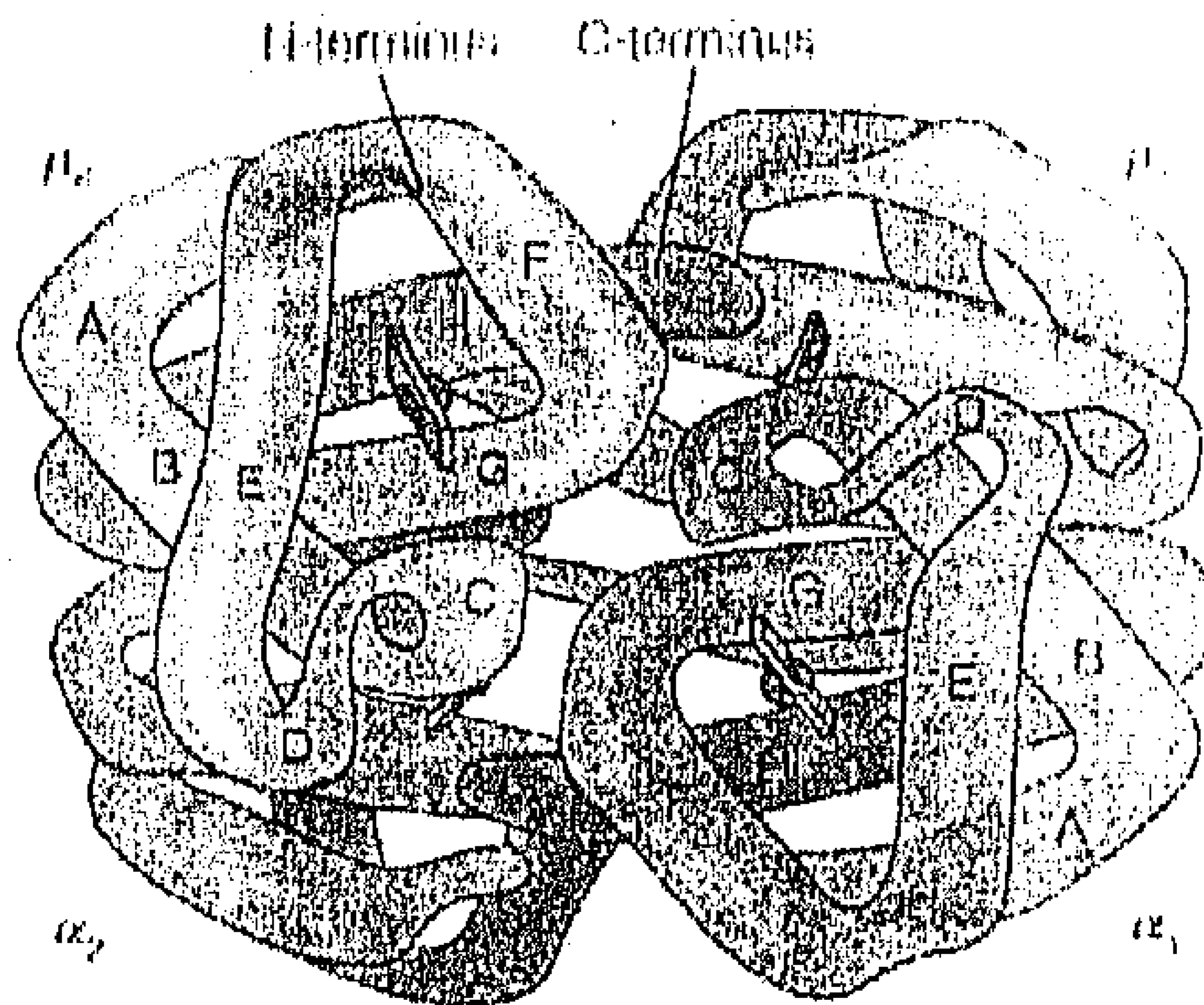












رسم (٨,٧) مقارنة بين شكل الميوجلوبين ووحدة البناء بيتا في الهيموجلوبين

أ- التشابه في الشكل يبدو واضحا . . ب- الجيب غير القطبي . تكون حلزونيات الميوجلوبين وكذلك وحدات بناء الهيموجلوبين جيبا غير قطبي ليوفر لمجموعة الهيم البيئة المناسبة ويسهل ارتباط الأكسجين العكسي مع ذرة الحديد . ج- مقارنة بين شكل الميوجلوبين والهيموجلوبين (Bohinski and Mathews).

دور البناء الرابع في عمل الهيموجلوبين

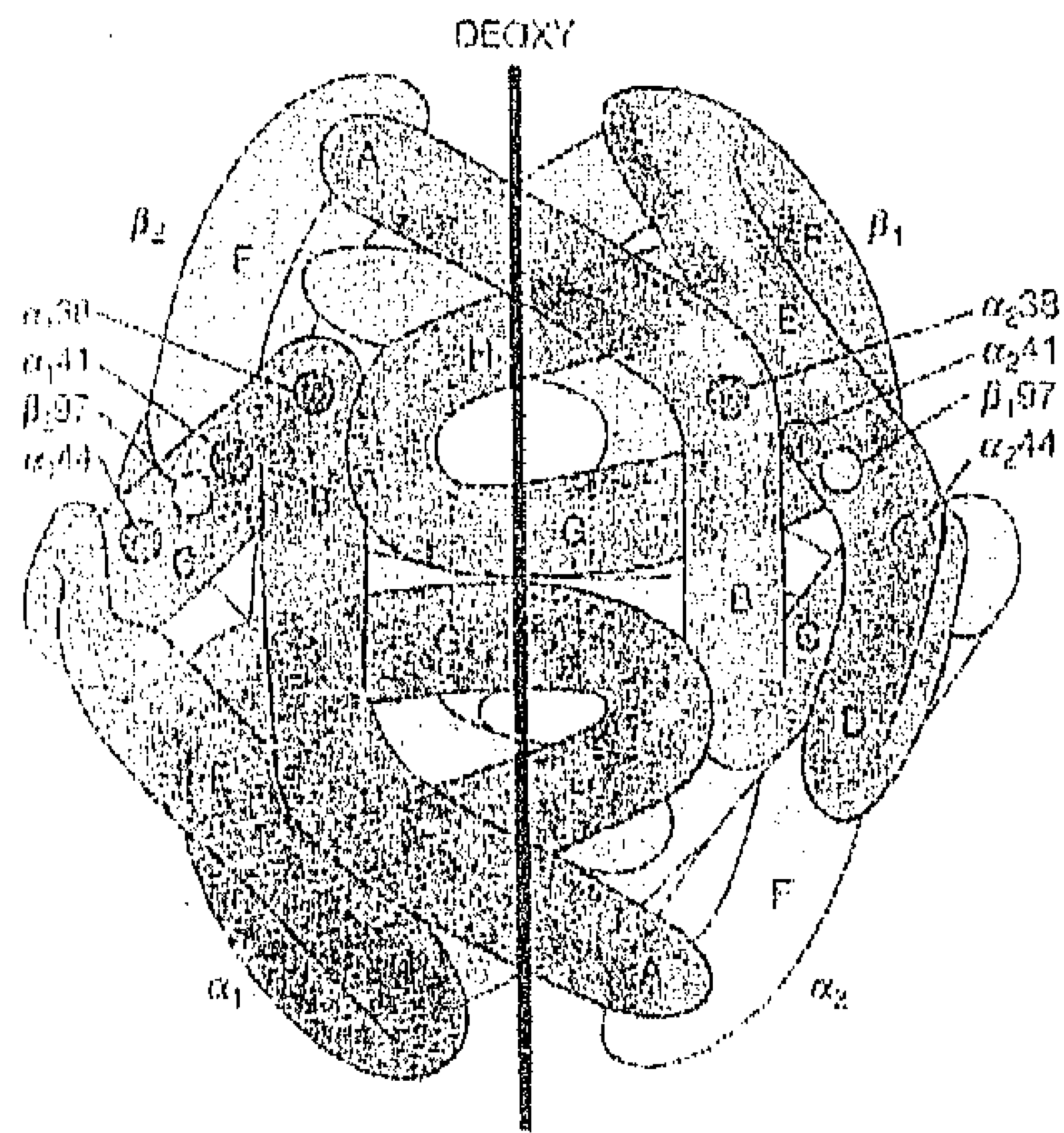
اتحاد أربع وحدات بناء بروتينية بترتيب فريد مكن الهيموجلوبين من القيام بعمله في نقل الأكسجين. فالبناء الرابع قلل من محبة الهيموجلوبين للأكسجين مقارنة مع الميوجلوبين . فهو يسمح بالارتباط العكسي أكثر منه مع الميوجلوبين . وكما مكن الجسم من تنظيم نقل الأكسجين بمنظمات فسيولوجية هامة مثل درجة الحموضة ومادة أل DPG . فارتفاع درجة الحموضة (نقص رقم الحموضة) تقلل من محبة الهيموجلوبين للأكسجين. وهذا يساعد على تفريغ حمولته من الأكسجين عند الأنسجة حيث الحموضة العالية. والعكس صحيح عند الرئتين. ويسمح التجمع الرباعي على ارتباط أل DPG المنظم الأهم لنقل الأكسجين . فهو يحدث تغيرا في محبة الهيموجلوبين للأكسجين . فارتباط هذه المادة في مركز الجزيء عند الأنسجة يقلل من محبته للأكسجين.وتحرير هذه المادة من المركز عند الرئتين يزيد من محبة الهيموجلوبين للأكسجين . بينما لا يحدث تغير في محبة الميوجلوبين للأكسجين . فهذه العوامل غير فعالة مع جزيء الميوجلوبين .

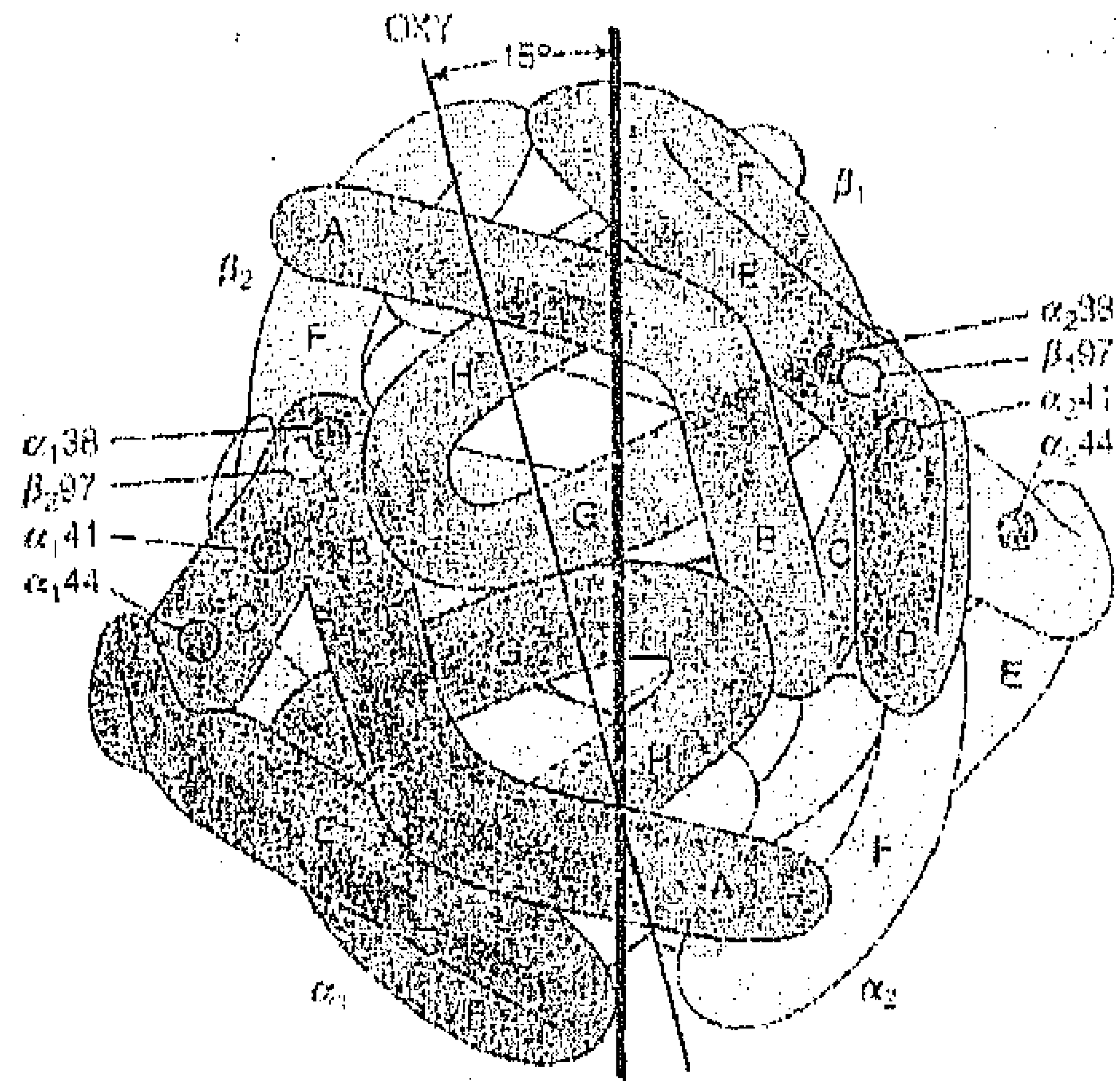
ارتباط الأكسجين يغير في بناء البروتين

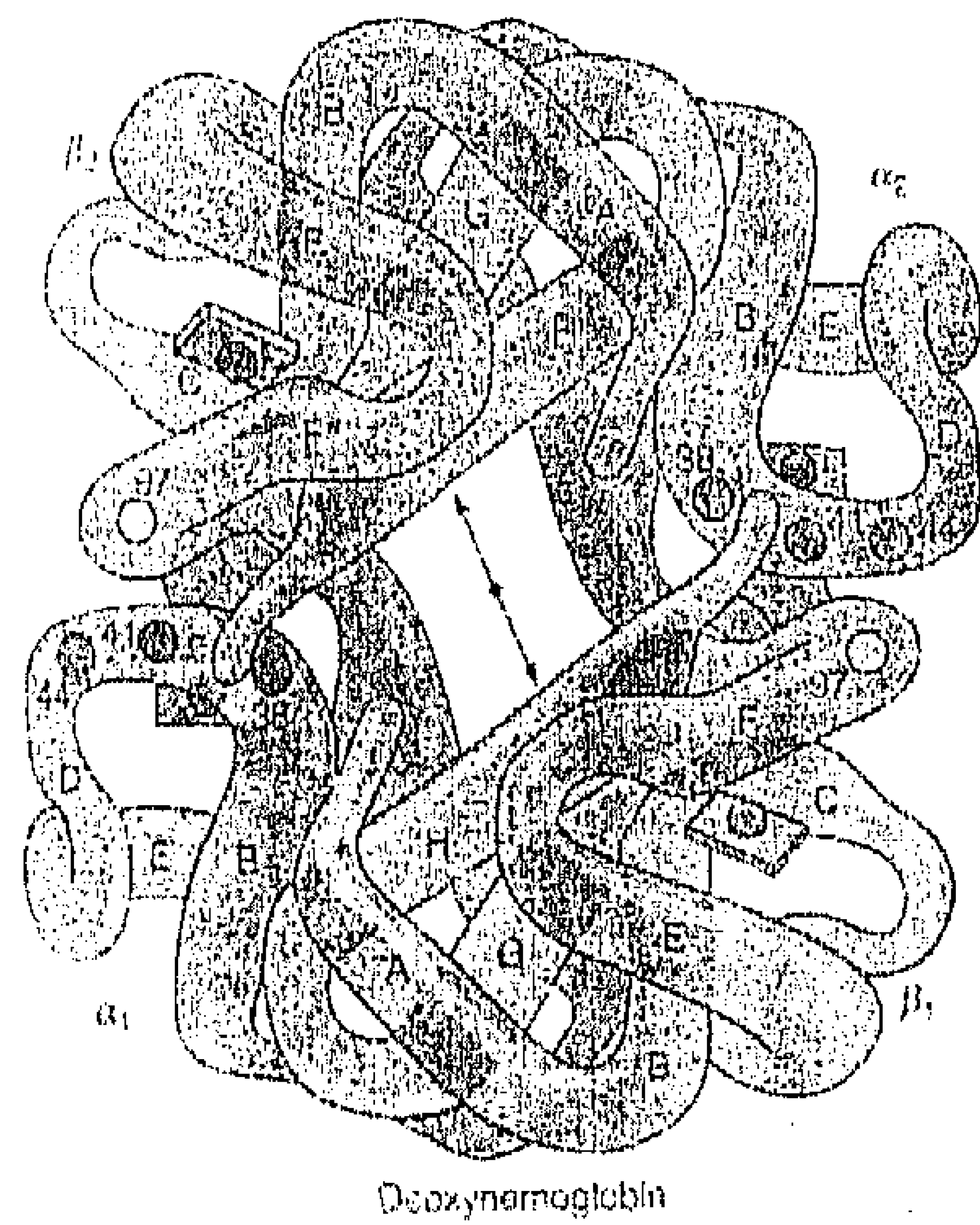
لكل من الهيموجلوبين الأكسجيني واللاأكسجيني شكل للبناء الرابع مختلف عن الآخر. وكل منهم يكون نظاما خاصا به من البلورات . فمثلا تتناثر بللورات الهيموجلوبين اللاأكسجيني عند تعرضها للأكسجين نتيجة للتغير الكبير في البناء الرابع للهيموجلوبين اللاأكسجيني منه للبناء المميز للهيموجلوبين الأكسجيني . والتغيرات في الشكل لاتحدث تغييرا في محور التماثل الثنائي . وتؤخذ التغييرات مكانها بالكامل عبر نقاط الاتصال بين الوحدات الفا1-بيتا2 و الفا2-بيتا 1 . بينما نقاط التماس بين الفا1-بيتا1 و الفا2-بيتا 2 لا تتغير كثيرا لشدة الارتباط بين هذه الأوجه . ويسبب ارتباط الأكسجين التفاف الفا1-بيتا1 حوالي 15 انجستروم بالنسبة ل الفا2-بيتا2 .

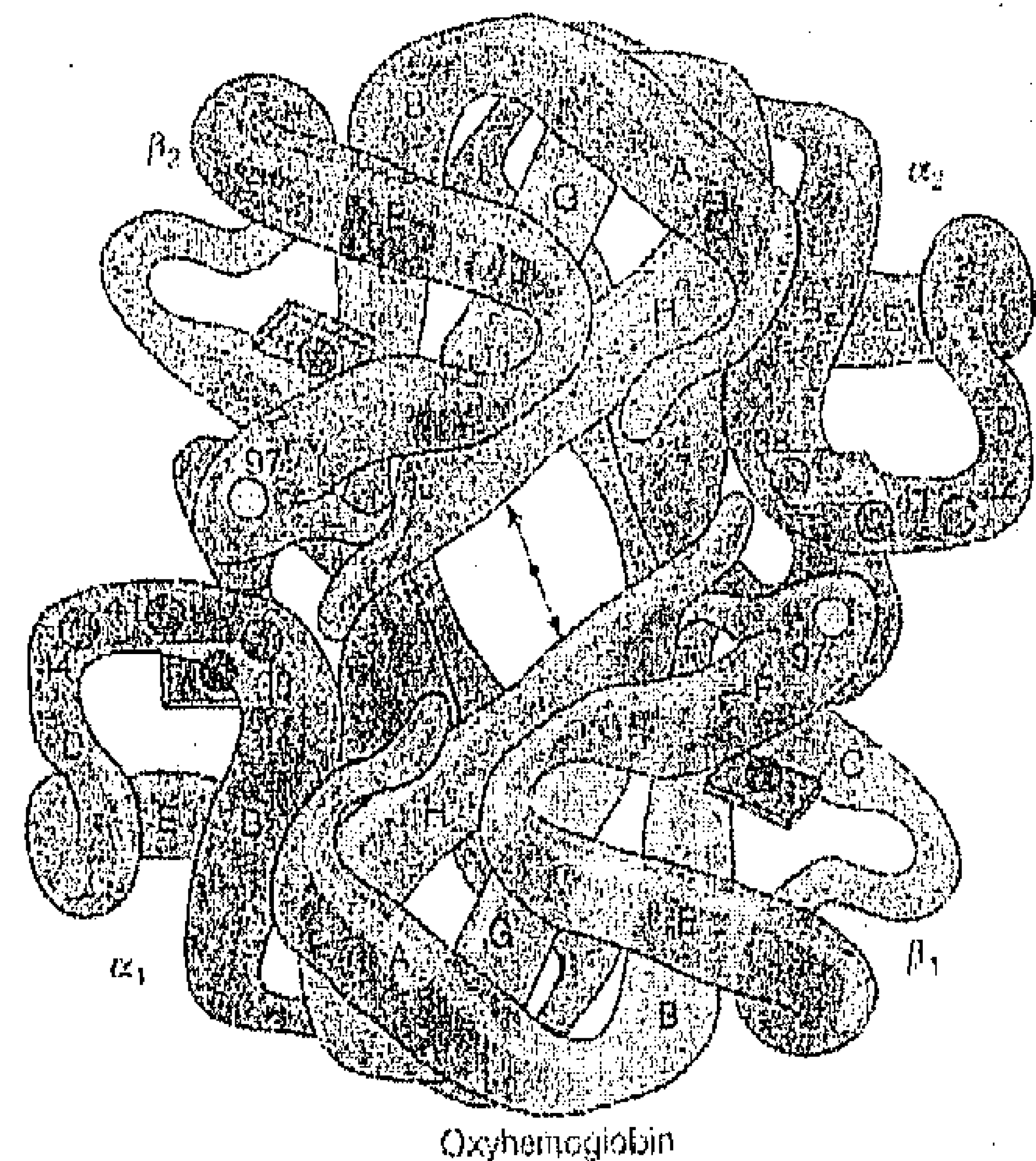
رسم (٨,٨) مواقع روابط الحديد التعاونية **Coordinate** لجزيء الهيموجلوبين الأكسجيني **Oxyhemoglobin**

أ- الروابط التعاونية لذرة الحديد تكون البناء ثماني الأوجه Octahydral . وتتواجد ذرة الحديد وذرات النيتروجين الأربعة لحلقات البيرول في نفس المستوى تقريبا . ومجموعة الاميدازول للهيستيدين القريب F8(93) تشغل الرا بطة الخامسة لأحد المحاور والأكسجين المحور الآخر والمتعامدة مع مستوى الحلقة. ب- مثلت مجموعة الهيم (حلقة البورفيرين) بخط أفقي عريض حيث يتواجد الحديد قريبا من المركز . ومبين المجموعات الجانبية (الاميدازول) لكل من الهستيدين البعيد E7 والقريب F8 .ج- ارتباط الأكسجين وأحادي أكسيد الكربون CO إلى الحديد من اتجاه الهستيدين البعيد E7 . والهستيدين البعيد يمنع ارتباط أحادي أكسيد الكربون لكل من الهيموجلوبين والميوجلوبين. د- الارتباط مع الأكسجين يحرك ذرة الحديد نحو مركز حلقة البورفيرين. (Stryer and Voet).









رسم (٨,٩) تغير بناء الهيموجلوبين الرابع عند ارتباطه مع الأكسجين

أ–لقد شوهد التحول مع طول المحور المتعامد مع المحور الثنائي حيث يقع الثنائي الفا–١–بيتا–١ إلى الأمام من الثنائي الفا–٢–بيتا– ٢ . الهيموجلوبين اللاأكسجيني مبين إلى اليسار . لاحظ دوران الثنائي الفا–١–بيتا–١ بالنسبة للثنائـــــي ألفا–٢–بيتا–٢ والإزاحة للحامض بيتا ٩٧ بالنسبة للحامض الفا ٤١ و الفا ٤٤ . وتم الدوران المقدر ب ١٥ درجة بالانزلاق لعدم مركزية مركز الدوران ب– منظر علوي مع طول المحور الثنائي الممثل كنقطة في المركز .وتقع وحدتي البناء بيتا من الأمام . لاحظ عرض التجويف المركزي في الهيموجلوبين اللاأكسجيني وأن باقي الحامض ٩٧ للوحدة بيتا يقع بين بواقي الحامض ٤١ و ٤٤ للوحدة الفا المجاورة . والتحول واضح من تقلص التجويف المركز والإزاحة لتلامس بيتا–٩٧ مع الوحدة الفا .

الأسس الجزيئية لعمل الهيموجلوبين

يرمز لشكل الهيموجلوبين اللاأكسجيني DeoxyHb الأكثر تماسكا وتراصا بالرمز T=Tight . وشكل كل وحدة بالرمز (t) . ويرمز لشكل الهيموجلوبين الأكسجيني OxyHb الأقل تماسكا وتراصا أي مرتاح بالرمز R=Relaxed. وشكل كل وحدة بالرمز(r) بغض النظر عن الرابط المسبب لتكوينه والذي قد يكون CO أو CN أو NO أو O_2 أو وجود H_2O- Fe^{+3} .

وفي الهيموجلوبين اللاأكسجيني , تبعد ذرة الحديد في الحالة (t) 0.6 أنجستروم عن مستوى الهيم. وفي الهيموجلوبين الأكسجيني , تبعد ذرة الحديد في الحالة r عن مركز حلقة الهيم 0.1 أنجستروم. فعند ارتباط الأكسجين تحدث تغيرات في البناء الإلكتروني للهيم. وتؤدي هذه إلى قصر الروابط التعاونية بين الحديد والنيتروجين. ويؤدي هذا بدوره إلى اقتراب الحديد من مركز الهيم 0.5 أنجستروم. فارتباط الأكسجين يسبب حركة ذرة الحديدوز نحو مركز حلقة البورفيرين. ويتم هذا متزامنا مع حدوث إزاحة للحلزونة F لتسمح بحركة الحديد ومجموعة الاميدازول القريب نحو المركز دون إعاقات. فتسحب حركة الحديد هذه وراءها الهستيدين القريب المرتبط معها وبالتالي الحلزونة F . وهكـــذا تتكون الحالة (r). فالإبقاء على الحالة t لن يسمــــح بحركـــة مجموعـــة الاميـــدازول (الهستيدين القريب) نحو المركز .كما مكن إزاحة الحلزونة F من هذا . مثل هذه الحركة ذات قيمة كبيرة لإحداث الارتباط التعاوني في الهيموجلوبين بينما هي ليست ذات قيمة في الميوجلوبين .

وكما عرض العالم بيروتس Perutz فان حركة الحديد إلى مركز حلقة الهيم عند ارتباط إحدى الوحدات مع الأكسجين تسحب معها الهستيدين القريب والذي يسبب الإزاحة للحلزونة F المرتبطة معه مع مستوى حلقة الهيم . وهذه الإزاحة الجانبية البسيطة ضرورية . فهي تسمح للحديد بالحركة في اتجاه مركز

مجموعة الهيم والارتباط مع الأكسجين وتكوين الحالة (r) . والسبب استحالة حركة مجموعة الاميدازول للهستيدين القريب نحو مركز حلقة الهيم لتصادمها معها. ويمنع هذا التصادم بإزاحة القطعة الحلزونية F . وأيضا في الحالة (t) لوحدة البناء بيتا وليس ألفا, يغطي الحامض الأميني فالين (E11) جزئيا الجيب الرابط للأكسجين والذي لا بد من إزاحته جانبا حتى يتمكن الأكسجين من الارتباط.

ومعظم الفوارق في البناء بين الحالة R والحالة T لجزيء الهيموجلوبين تحدث في منطقة التماس الفا1-بيتا2 و الفا2-بيتا 1 والمتكونة من الحلزونة C والوصلة FG للوحدة ألفا 1 الملاصقة للقطعة FG والحلزونة C للوحدة بيتا2 . وهذا النظام والترتيب متواجد بين الوحدتين الفا2 -بيتا1 . وان التغير في البناء الرابع للهيموجلوبين احدث إزاحة نسبية قيمتها 6 انجستروم لسطح التماس بين ألفا 1 والحلزونة C مع بيتا2 والوصلة FG .

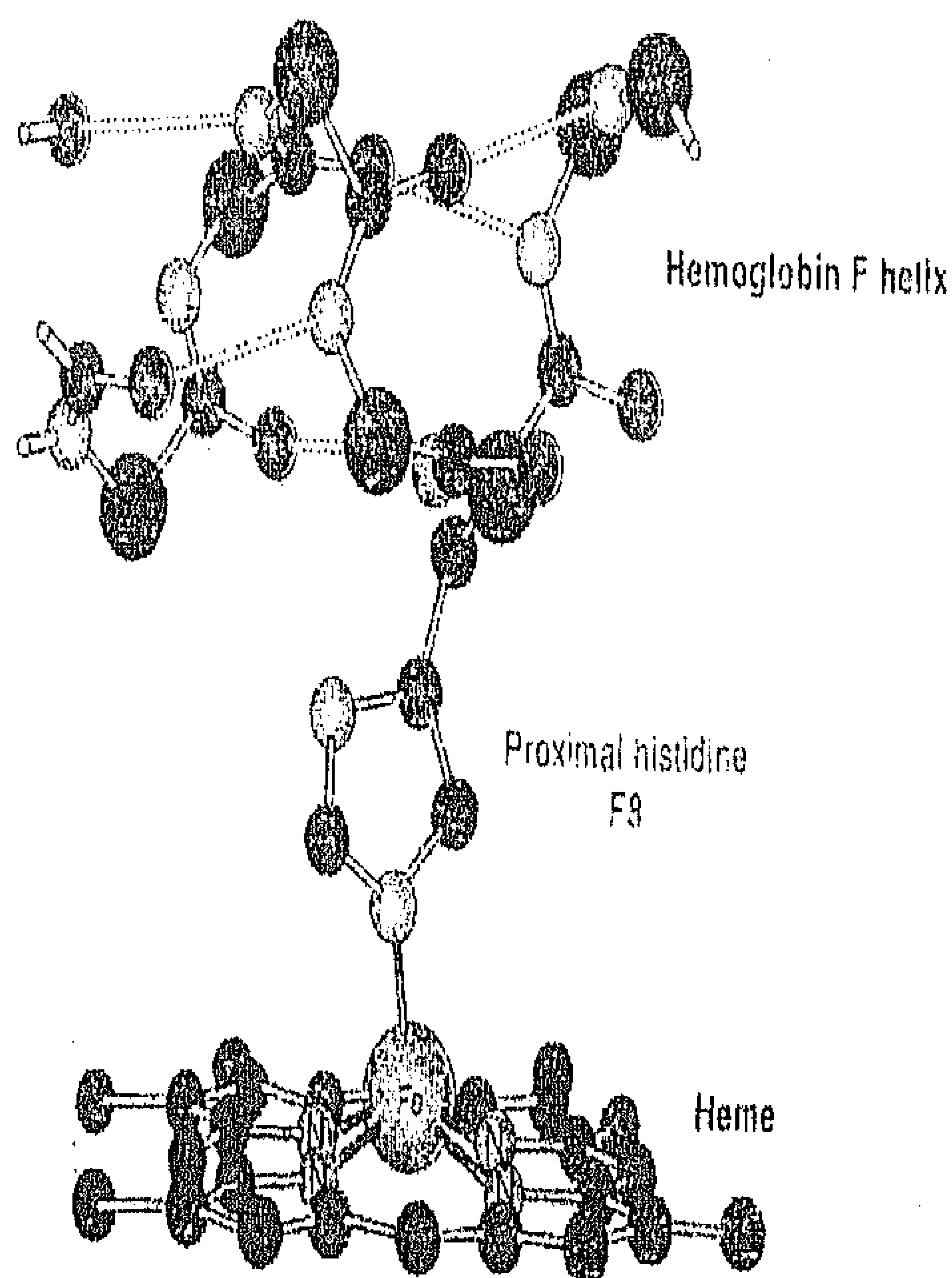
وفي الحالة T , فان الهستيدين للوحدة بيتا(97 B) في الوصلة FG4B في حالة التصاق مع الثريونين للوحدة ألفا(ألفا41) في الحلزونة C6. بينما في الحالة R فهو في حالة تماس مع الثريونين للوحدة ألفا (ألفا 38) في الحلزونة C3 . والإزاحة هذه مقدرة بدورة كاملة إلى الوراء مع طول الحلزونة C . وبهذا تصبح الإزاحة للحلزونة F ممكنة حيث تم إرجاع التماس بين الحلزونة C للوحدة الفا1 مع الوصلة FG للوحدة بيتا2 . والذي تحقق بلفة للخلف مع طول الحلزونة C للوحدة الفا1 . وعلى النقيض من ذلك يحدث على سطح التماس الآخر بين الوحدتين . فالتغيير من الحالة R إلى الحالة T يسبب إزاحة بمقدار 1 انجستروم لتماس الفا1-FG (α1FG) مع بيتا 2 C (β2C) . بمعنى لم يحدث أي تغيير يذكر.

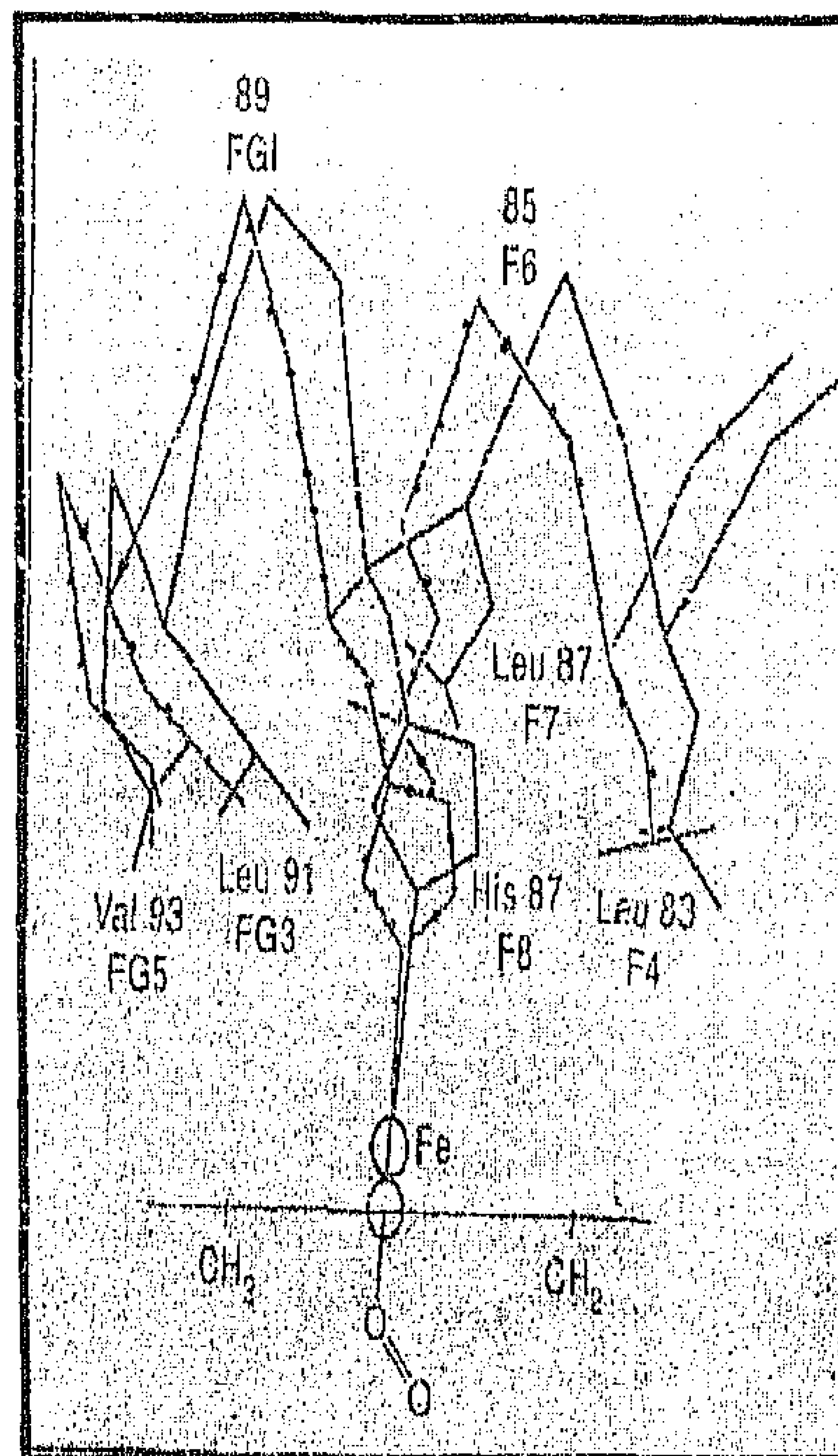
وفي كلتا الحالتين البروزات (إن جاز التعبير) في أحد وحدات البناء تكمل بروعة فائقة أخاديد في الوحدة الملاصقة . وأي وضع وسطي آخر سيضع بروزاً مقابل بروز وهذا أمر غير مقبول . فالتكامل السطحي بين وحدات البناء في

كلتا الحالتين يمنع وجود حالات وسطية . وهذا يسهل من عملية التحول البينـــي (من حالة إلى أخرى) دون تغيير كبير في عدد التداخلات بين وحدتي البناء .

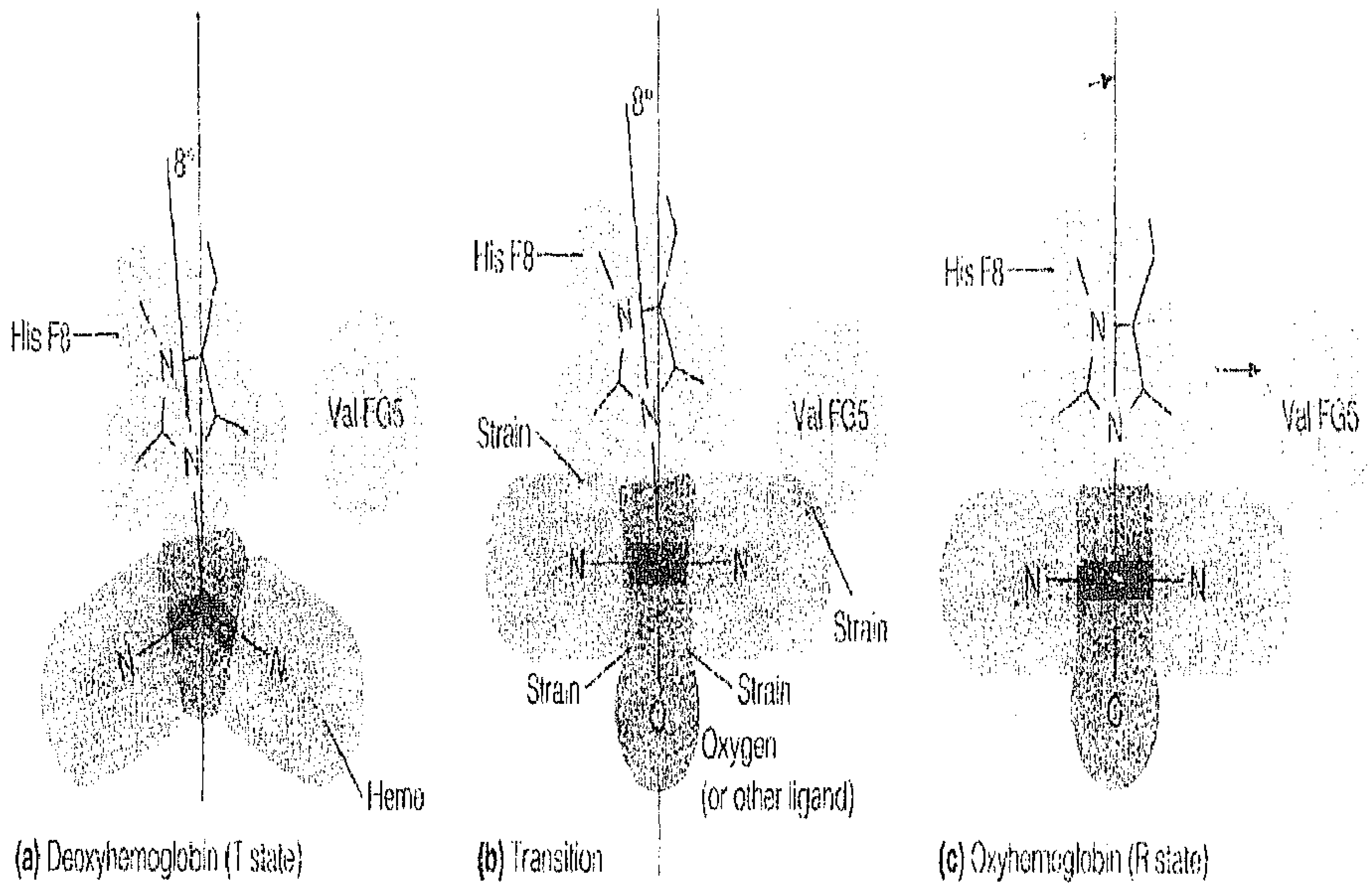
فالسلاسل الجانبية تعمل كمفاصل مرنة .وتتم حولها الإزاحة للوحدات الفا 1 و بيتا 2 عند التحول من الحالة R إلى الحالة T . وعدم مرونة أسطح التماس الفا1–بيتا1 و الفا2–بيتا2 يتطلب الإزاحة الآنية لأسطح التماس الأخرى الفا1–بيتا2 و الفا2–بيتا1 . ويترتب على هذا أنه ليس بمقدور وحدة بناء واحدة أو ثنائي واحد Protomer أن يغير شكله مستقلا عن الوحدات الأخرى . وأن الموقعين الوحيدين للتماس بين الحلزونة C في الفا1 و الوصلة FG في الوحدة بيتا2 يحددان حالتي الهيموجلوبين T و R .

وفي غياب الأكسجين , الحالة T أكثر ثباتا من الحالة R .والعكس صحيح عند وجود تركيز مرتفع من الأكسجين حيث أن جميع المراكز مرتبطة بالأكسجين. والتحول بين الحالتين في حالة من الاتزان. والجزيئات الوسطية (مرتبطة بواحد واثنين وثلاثة من جزيئات الأكسجين) تتحول بين الحالتين R و T .





رسـم (٨,١٠) أ- بناء لمعقد الحديد – البورفيرين مع الحلزونة F لجزيء الهيموجلوبين اللاأكسجيني (فاقد الأكسجين) . لاحظ أن ذرة الحديد مزاحة قليلا من مستوى حلقة البورفيرين باتجاه الهستيدين القريب F8 في الحالة T. ب- يحدث ارتباط الأكسجين تغيرات في شكل مجموعـة الهيـم والبروتيـن . وضـع عديد الببتيد قبل (الأسود المتواصل) وبعد (الأسود المتقطع) الارتباط مع الأكسجين. وحركة الحديد نحو مركز الهيم سحبت معها الهستيدين ٨٧ في الحلزونة F (F8) .وهذه الحركة نقلت إلى الحامض الأميني فالين ٩٣ في الوصلة FG5 ضاغطا وكاسرا لرابطة هيدروجينية للحامض قبل الأخير وهو التيروزين . وفقط سلسلة عديد الببتيد – ألفا تم توضيحها هنا . (Mathews , Stryer and Voet)



رسم (٨,١١) حركة ذرة الحديد وعديد الببتيد عند ارتباط الأكسجين

في الهيموجلوبين اللاأكسجيني يأخذ الهيم شكل القبة المبالغ فيها هنا . وذرة الحديد تقع خارج مستوى حلقة البورفيرين .وفي الهيموجلوبين الأكسجيني تصبح أكثر قربا من المركز . ويسحب ارتباط الحديد مع الأكسجين نحو مركز الهيم لتصبح اكثر استواء وهذا يضع أو يسبب جهد Strain . وتمثل حالة التحول Transition State . وحركة الحديد هذه تجر خلفها الهستيدين F8 وتتم إزاحة للفالين FG5 إلى اليمين قليلا وإعادة التوزيع لعدد من المجموعات الجانبية . وتغيير موقع الهستيدين F8 و إزاحة الفالين FG5 يريح من الجهد . وبهذه الطريقة يتم توصيل التغير في البناء الثالث الزاوية FG . ويأخذ البروتين الأكسجيني الحالة R .

ويعزى ثبات الحالة T عند غياب الأكسجين إلى وجود عدد من الجسور الملحية (الروابط الأيونية) بالإضافة لما ذكر من قوى مثبتة والتي يجب أن تكسر للتحول إلى الحالة R . فمثلا في الحالة R فان مجموعة الكربوكسيل الطرفية لكل وحدة بناء غير مرتبطة . بينما في الحالة T تكون مرتبطة بروابط أيونية. وعند التحول تكسر هذه الروابط جميعها نتيجة ارتباط الأكسجين مع الحديد . والروابط الأيونية في الحالة T هي :

1- آرجنين ألفا رقم 141 مع ليسين ألفا2 رقم 127

2- آرجنين ألفا1 رقم 141 مع فالين ألفا2 رقم 34

3- هستيدين بيتا2 رقم 145 مع فالين بيتا2 رقم 98

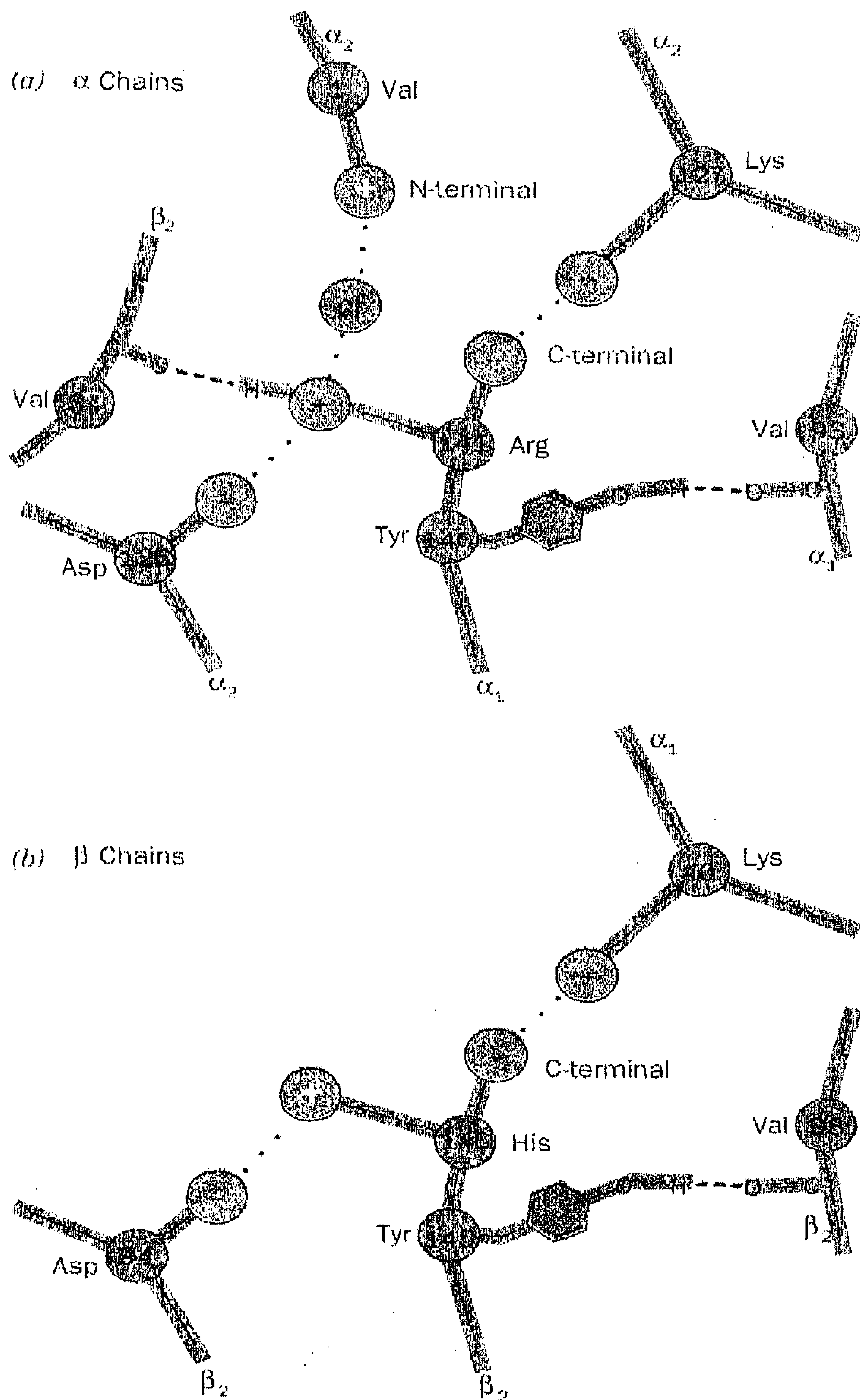
4- هستيدين بيتا2 رقم 146 مع ليسين الفا1 رقم 40

5- هستيدين بيتا2 رقم 146 مع أسبارتيك بيتا2 رقم 94

وإزالة الحامض الأميني آرجينين141 للوحدة ألفا يقلل من درجة التعاون حيث يقل ثابت هيل من 2.8 إلى 1.7 . وبإزالة إضافية للحامض هستيدين 146 للوحدة بيتا يختفي التعاون بالكامل ليصبح ثابت هيل يساوي الواحد كما هو للميوجلوبين . وهذا يعني بغياب الأحماض الأمينية الطرفية الكربوكسيلية تسود الحالة R . فعلا فان بلورات الهيموجلوبين غير الأكسجيني الفاقد للأطراف الكربوكسيلية ذي بلورات تشبه تلك للحالة R في الهيموجلوبين العادي الأكسجيني .

ولقد اقترنت حركة الحديد في اتجاه حلقة الهيم عند الارتباط مع الأكسجين بالتحول من الحالة T إلى الحالة R وما ترتب عليه سن تغيرات . إذن اجبار الهيموجلوبين الأكسجيني للتحول من الحالة R إلى الحالة T يجب أن يبدي نفس الموانع (التوتر) على حركة الحديد عند ابتعاده من مركز الهيم نحو الهستيدين القريب . ولتوضيح هذا التوتر, استخدم العالم بيروتس Perutz الاينوزين سداسي الفوسفات Inosine Hexa Phosphate (IHP) لمقدرته على الارتباط مع الهيموجلوبين

اللاأكسجيني وبدرجة أعلى من ارتباط أل BPG (DPG) والذي يشجع على التحول إلى الحالة T . بينما يرتبط أول أكسيد النيتروجين NO بمحبة أعلى من الأكسجين ويسبب في التحول إلى الحالة R . وعند وجود كليهما، يسحب ارتباط أل NO الحديد إلى مركز الهيم ويدفع الهيموجلوبين لتكوين الحالة R . ويدفع ارتباط أل IHP الحديد بعيدا عن مركز الهيم ويعمل على تكوين الحالة T . والتي من خلال الاقتران تعمل على سحب الهستيدين القريب في الاتجاه المضاد بعيدا عن الحديد. والرابطة بين الهستيدين القريب والحديد تفتقر إلى المقدرة على تحمل هذه القوى المضادة فتتكسر. وهذا ما أوضحته الدراسات الضوئية .



رسم (٨,١٢) الروابط الأيونية (الجسور الملحية) والروابط الهيدروجينية في الهيموجلوبين اللااكسجيني لآخر بواقي حامضين أمينين في

ا- الوحدة ألفا وب- الوحدة بيتا. وتكسر جميع هذه الروابط عند تحول الحالة T إلى الحالة R .وميزت المجموعتين المشاركتين بتأثير بوهر حيث تصبح فاقدة للبروتونات جزئيا في الحالةR بالرمز (+) الأبيض .(Voet) .

منحنى الإشباع والارتباط التعاوني الإيجابي مع الأكسجين .

بهذه الصورة الموصوفة آنفا يمكن تفسير التعاون Cooperativity بين وحدات البناء في جزيء الهيموجلوبين . ويعزى لهذا التغير في محبة الوحدات للارتباط مع الأكسجين . والتداخلات التعاونية Cooperative Interactions بين مراكز الارتباط هذه لا تتم مباشرة وإنما تتم بطريقة غير مباشرة من خلال وحدات البناء البروتينية .فلا تسمح المسافة الكبيرة بين وحدات الهيم والتي تقدر بمقدار 25 إلى 37 أنجستروم بالتداخل المباشر بين مجموعات الهيم إلكترونيا . ولكن يتم هذا التداخل بإرسال الرسالة المطلوبة بوسائل ميكانيكية بروتينية غير مباشرة . ومنحنى الإشباع للهيموجلوبين غير المتماثل Sigmoidal دليل واضح على هذا التعاون بين وحدات بناء الهيموجلوبين Cooperative Interaction (أو بين مراكز الارتباط لوحدات الهيموجلوبين) . وهو من النوع الإيجابي . وهذا يعني أن ارتباط الأكسجين لأحد مراكز الارتباط يشجع المراكز الأخرى على الارتباط مع الأكسجين. بمعنى آخر يزيد من محبة المراكز الأخرى على الارتباط مع الأكسجين. وهذا يعني أنه يقلل من أل P50 للمراكز الأخرى في التجمع الرباعي Tetramer لجزيء الهيموجلوبين .

فأي وحدة بناء ترتبط مع الأكسجين تبقى في وضع مشدود متوتر لبقائها في حالة (t) و ذلك لبقاء الجزء ككل في الحالة T . فالحالة t قليلة المحبة للأكسجين لطول الرابطة بين الحديد والأكسجين .وذلك لوجود الموانع الفيزيائية آنفة الذكر . وعند ارتباط المزيد من الأكسجين يزيد الضغط والتوتر أكثر فأكثر إلى أن يصبح قوة دافعة تحول الجزيء إلى الحالة R وبالتالي تحول وحدات البناء غير المرتبطة بالأكسجين إلى الحالة r الأكثر محبة للأكسجين. والوحدات غير المرتبطة مع الأكسجين وهي في الحالة (r) في وضع أمثل لارتباط الأكسجين وبدون موانع .

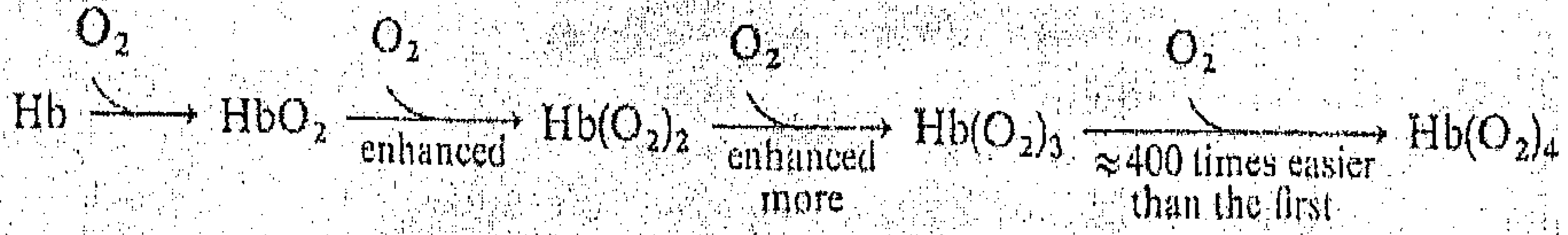
ومنحنى الإشباع (ارتباط الأكسجين مع الهيموجلوبين) هو محصلة الارتباط لهذه الوحدات . فعند نقص تركيز الأكسجين (PO_2 قليل) فان الهيموجلوبين قليل المحبة (P50 عالية) . وعند ارتفاع تركيز الأكسجين (PO_2 عال) يصبح الهيموجلوبين عالي المحبة (P50 قليل). وعند الوسط يتحول من T إلى R بزيادة PO_2 وتزداد المحبة للارتباط مع الأكسجين . والعكس صحيح . وهذا ما ينتج عنه منحنى إشباع غير منتظم(غير متماثل) Sigmoidal Curve .

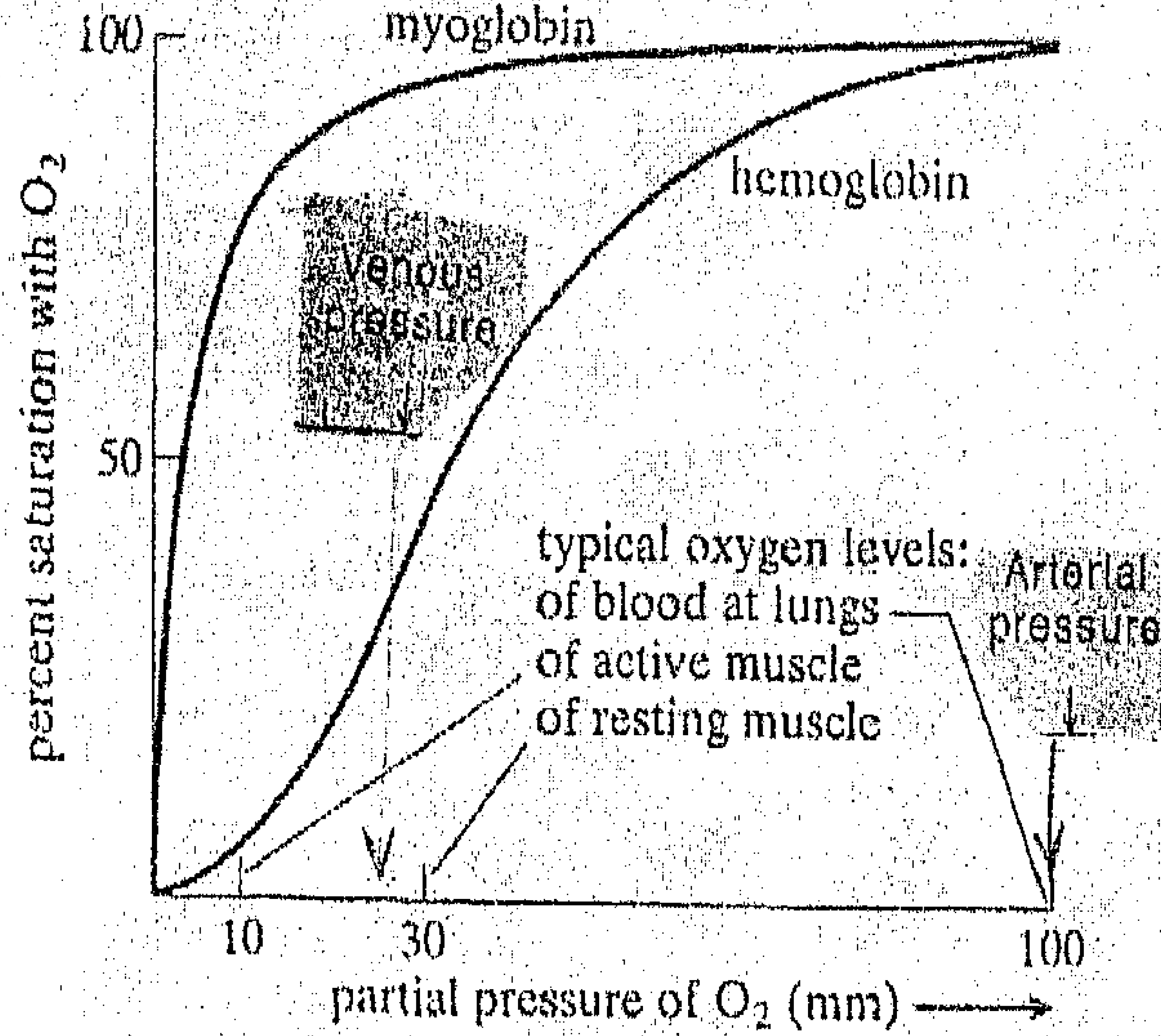
وهذا المنحنى لا تمثله المعادلات المعبرة عن ارتباط الأكسجين مع الميوجلوبين. ويبين أن الهيموجلوبين اكثر محبة للارتباط مع الأكسجين من الميوجلوبين . ويبين أيضا أن كمية الأكسجين المحررة من الهيموجلوبين كبيرة ضمن المدى المتواجد فيه تركيز الأكسجين فسيولوجيا . وهذا يحقق انتشار الأكسجين من الدم إلى الأنسجة وليس العكس . ويتم تفريغ ما يزيد عن ثلث حمولة الهيموجلوبين (الدم) من الأكسجين المتواجد في الشعيرات الدموية الملاصقة للحويصلات الهوائية في الرئتين (دم الوريد) تقريبا عند انتقاله وتواجده في الشعيرات الدموية المغذية للأنسجة (دم الشريان). وينتشر الأكسجين عبر الأغشية البيولوجية دون الحاجة لناقل بروتيني. ويرتبط الميوجلوبين المتواجد في الأنسجة مع الأكسجين المحرر من كرات الدم الحمراء . وهذا يحافظ على فرق التركيز للأكسجين اللازم للانتشار من الدم إلى الأنسجة . حيث أن ضغط الأكسجين قد ينخفض إلى ما دون 20 تور وخاصة في العضلات العاملة .

ويبين منحنى الإشباع أن الميوجلوبين ذو P50 تساوي 1- 2.8 تور .بينما هو للهيموجلوبين حوالي 20 –30 تور بمعدل 26 تور Torr . وهذا ذو قيمة فسيولوجية هامة . فهو يسمح بنقل كمية كبيرة نسبيا من الأكسجين بواسطة الدم من الرئتين إلى الأنسجة أكبر بكثير مما لو كان الناقل ذا منحنى متماثل . فسيتحرر قدر قليل من الأكسجين المحمول لو كان الميوجلوبين هو الناقل

للأكسجين في الدم . فتركيز الأكسجينP50 في الدم الشرياني عند الرئتين 100 تور وفي الدم الوريدي عند الأنسجة 26 تور. وتحقق هذه نسبة إشباع للميوجلوبين Y02 قيمتها 0.97 و 0.91 على التوالي . إذن فقط 6% من كمية الأكسجين المحمول يمكن أن تتحرر .بمعنى أن جزيئات الميوجلوبين مشبعة تقريبا بالأكسجين تحت جميع الظروف الفسيولوجية . بينما ليس هو الحال لجزيئات الهيموجلوبين . فنفس قيم تركيز الأكسجين تحقق نسبة إشباع للهيموجلوبين YO2تساوي0.97 و 0.50 عند 100 تور و 26 تور على التوالي بفرق قدره 0.47 . بمعنى أن الكمية المنقولة من الأكسجين تقدر بحوالي 47% من كامل الحمولة .

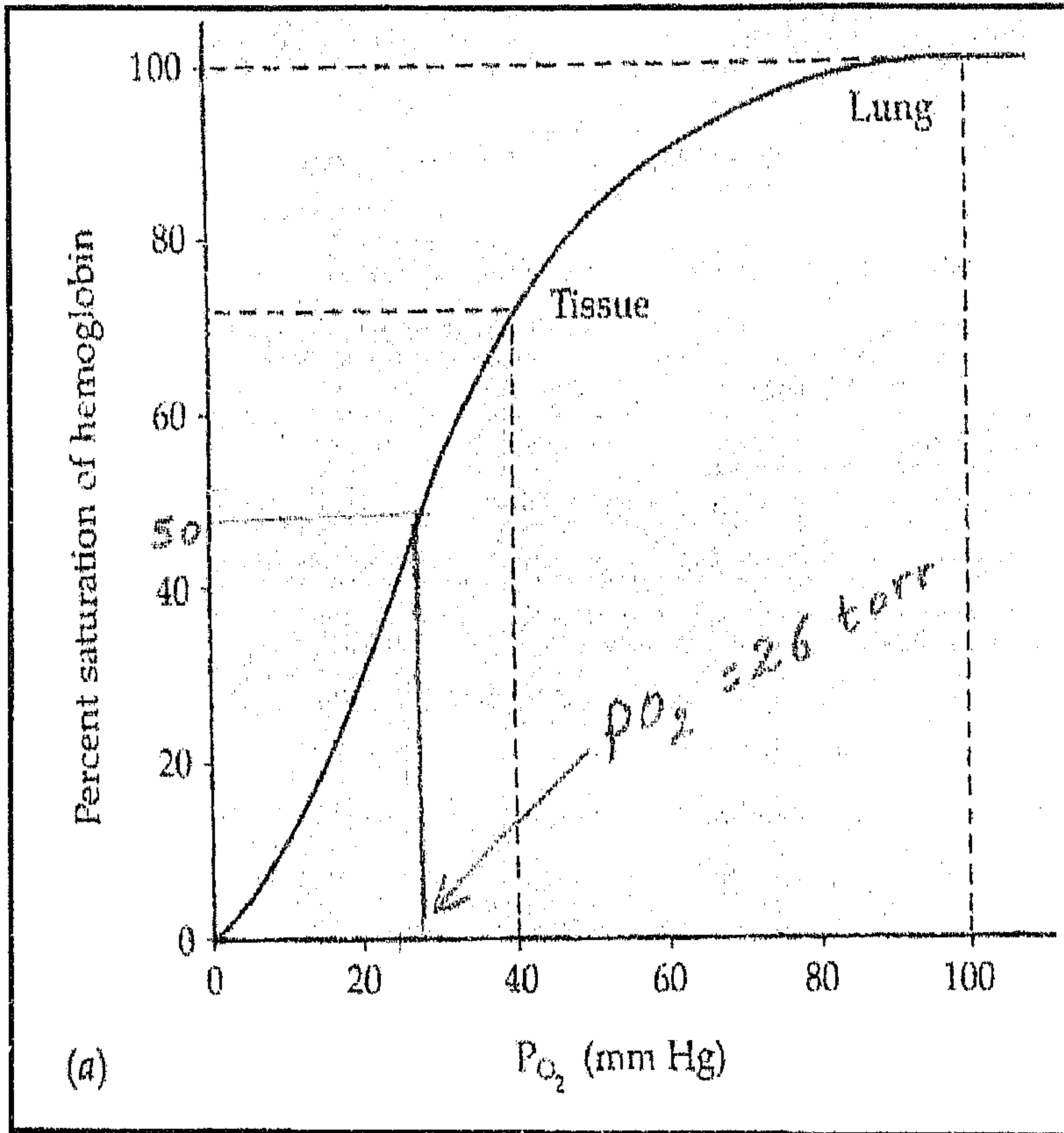
إذن منحنى الإشباع للهيموجلوبين غير المماثل Simoidal يسمح بنقل كمية كبيرة نسبيا من الأكسجين بواسطة الدم من الرئتين إلى الأنسجة أكبر بكثير مما لو كان الناقل ذا منحنى متماثل Hyperbolic. واختلاف أل P50 لكل من الميوجلوبين والهيموجلوبين يتوافق ووظائفهما البيولوجية. فالميوجلوبين يعمل كمستودع للأكسجين في الأنسجة .والهيموجلوبين يعمل كناقل للأكسجين في الدم. ولهذا فالهيموجلوبين والميوجلوبين يشكلان معا نظاما راقيا ومتعاونا لنقل الأكسجين من الرئتين إلى الأنسجة .





رسم (٨,١٣) منحنى الإشباع

علاقة بين نسبة إشباع البروتين (ارتباط الأكسجين مع الهيموجلوبين أوالميوجلوبين) بالأكسجين وتركيز الأكسجين ممثلا بالضغط الجزئي للأكسجين PO_2 . والمحور العمودي يبين النسبة المئوية لكمية الأكسجين المرتبطة إلى أحد هذه البروتينات من الكمية الكلية الممكن ارتباطها عند تعرض محاليل مختلفة الضغط الجزئي للأكسجين PO_2 لهذه البروتينات . والمحور الأفقي يبين الضغط الجزئي للأكسجين (PO_2) لخليط من الغازات في حالة اتزان مع محلول من هذه الجزيئات والمعبر عنه بوحدات تور Torr أو ملليمتر زئبق mmHg. ويعبر المنحنى عن محبة هذه البروتينات للأكسجين . وواضح ارتفاع محبة الميوجلوبين للأكسجين مقارنة مع الهيموجلوبين . وهذا يسمح بانتقال الأكسجين من الدم إلى الأنسجة .ومنحنى الإشباع للميوجلوبين يوصف بأنه Hyperbolic . ويبين أن الميوجلوبين ذو محبة عالية للأكسجين. ولهذا يتم إشباعه عند تراكيز متدنية من الأكسجين (ضغط قليل). ومنحنى الإشباع للهيموجلوبين يوصف بأنه Sigmoidal وذلك لعدم محبة الهيموجلوبين للارتباط مع الأكسجين عند البداية(التركيز المنخفض للأكسجين) .ولكن محبته للارتباط تزداد بعد ارتباطه مع الأكسجين. وهذا مؤشر على الارتباط والتداخل التعاوني بين وحدات بنائه البروتينية . ومبين ضغط الأكسجين عند الأنسجة (الدم الوريدي) والرئتين (الدم الشرياني). وعند الضغط الشرياني للأكسجين Arterial Pressure، كلا الجزيئين تقريبا مشبعة بالأكسجين . ولكن عند الضغط الوريدي للأكسجين Venous Pressure، فقط الميوجلوبين سيعطي ما قيمته ١٠% تقريبا من حمولته من الأكسجين. بينما الهيموجلوبين يحرر ما مقداره ٥٠% من حمولته من الأكسجين . .(Mathews and Bohinski)



رسم(٨,١٤) كفاءة الهيموجلوبين في نقل الأكسجين

عند درجة حرارة ٣٨م ورقم حموضة ٧,٤ وعند PO_2 يساوي ١٠٠ مللتر زئبق (تور) الممثل لظروف الرئتين يكون الهيموجلوبين مشبعا بالأكسجين بمقدار ٩٨% تقريبا . وعند PO_2 يساوي ٤٠ مللتر زئبق يكون الهيموجلوبين مشبعا بمقدار ٧٠% . وهذا يعني أن ٢٨% من حمولته من الأكسجين تم تحررها . وعند PO_2 يساوي ٢٠ مللتر زئبق والممثل لظروف الأنسجة يكون الهيموجلوبين مشبعا بمقدار ٣٠% .وهذا يعني أن ٦٨% من حمولته من الأكسجين تم تحررها . وتساوي وحدة التور واحد ملليمتر زئبق عند ٠,٠ درجة مئوية و ٠,١٣٣ كيلو باسكال. و أن ٧٦٠ تور= ١ ضغط جوي.

تأثير حامض الجلسريك ثنائي الفوسفات على ارتباط الأكسجين .

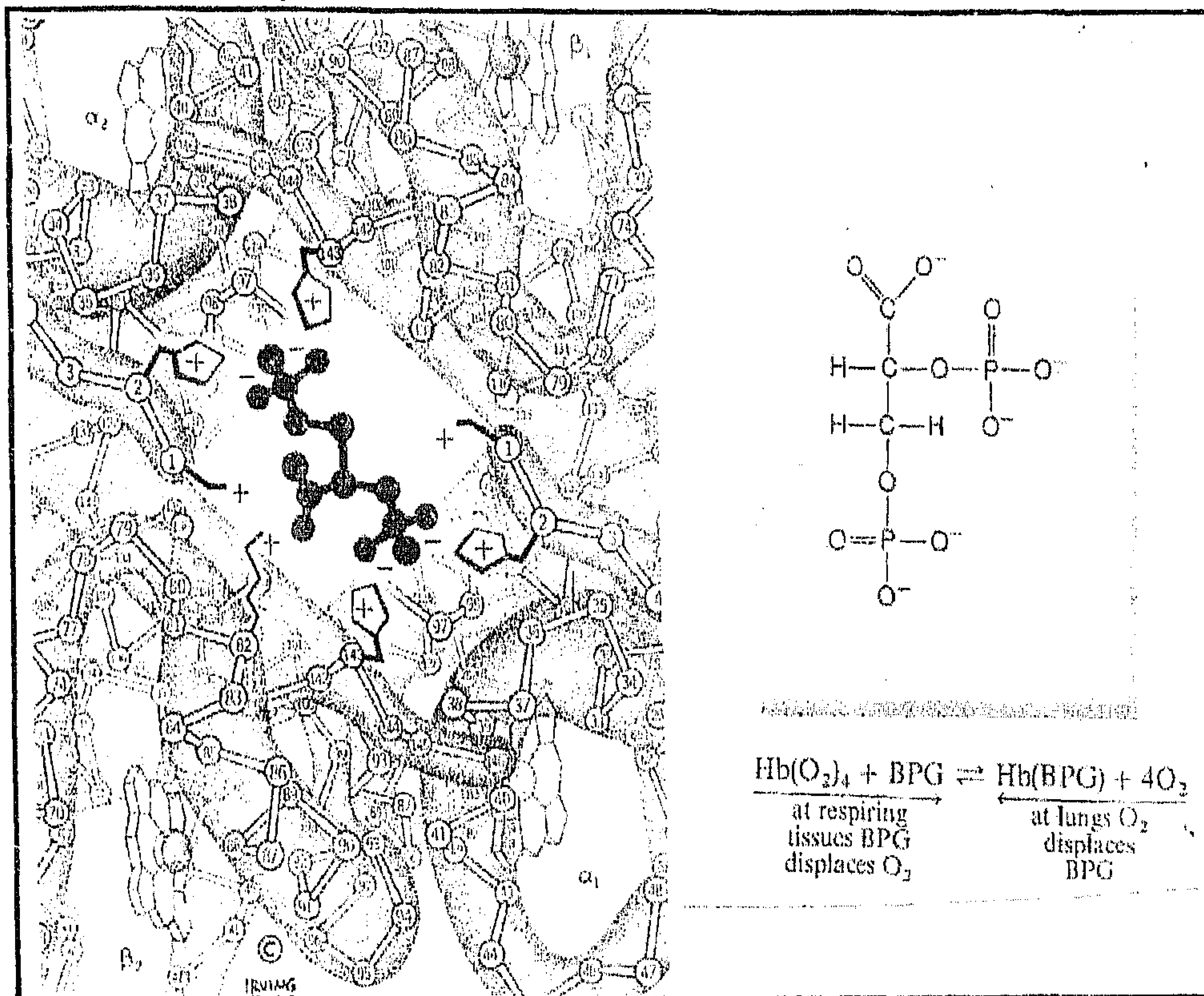
لقد لوحظ أن الهيموجلوبين النقي ذو محبة عالية للارتباط مع الأكسجين مقارنة مع الهيموجلوبين في الدم الكامل . ولقد أدت هذه المشاهدة إلى التنبؤ بوجود مادة في الدم تتحد مع الهيموجلوبين وتقلل من محبته للارتباط مع الأكسجين بدرجة كبيرة جدا. وتبين أن هذه المادة هي 2 و3 –ثنائي فوسفات حامض الجلسريك 2,3Bis(or Di)phosphoglyceric Acid (BPG) أو (DPG) الأكثر استعمالا. وترتبط هذه المادة DPG بقوة مع الهيموجلوبين اللاأكسجيني بثابت تفكك يساوي 1.5×10^{-5} .بينما ترتبط بضعف شديد مع الهيموجلوبين الأكسجيني. وترتبط بنسبة 1:1 (1مول DPG لكل1 مول هيموجلوبين).فتركيز أل DPG في كرات الدم الحمراء يساوي 4.7 ميلليمولر. وهو يساوي تركيز الهيموجلوبين .وحامض الجلسريك ثنائي الفوسفاتDPG ذو دور فسيولوجي حيوي حيث تستحيل الحياة بدونه . فمادة أل DPG هي الأهم في تقليل محبة الهيموجلوبين للأكسجين حتى يتمكن من القيام بوظيفته على الوجه الأكمل . ووجود البناء الرابع للبروتين مكن مادة أل DPG من القيام بدورها التنظيمي .

وارتباط أل DPG مع جزيء الهيموجلوبين يفضل تكوين الهيموجلوبين اللاأكسجيني على الهيموجلوبين الأكسجيني. وترتفع قيمة P50 للهيموجلوبين النقي من 12 إلى 22 تور بوجود 4.7 ميلليمولر من أل DPG . وفي الدم الشرياني حيث PO2 تقريبا يساوي 100 تور فان الهيموجلوبين مشبع بالأكسجين بنسبة تزيد عن 95% . بينما في الدم الوريدي حيث أل PO2 يساوي تقريبا 26 تور فهو مشبع بنسبة تقل عن 50% . ويترتب على هذا خلال مرور الدم في الشعيرات الدموية بان يفرغ الهيموجلوبين ما يزيد عن 45% من حمولته من الأكسجين . وبغياب أل BPG فان كمية اقل من ذلك بكثير من حمولة الأكسجين ستحرر . فمادة أل DPG

تسبب إزاحة لمنحنى الإشباع (التفكك) إلى اليمين حيث قيمة أل PO2 اكبر لتحقيق نفس الدرجة من الإشباع .

والمركبات العضوية عديدة الفوسفات أيضا لها نفس التأثير مثل أل ATP والإنيوزيتول سداسي الفوسفات IHP . فعلا أل IHP يعمل في الطيور وال ATP يعمل في الأسماك ومعظم البرمائيات بدل أل DPG. أما جزيئات أل ATP في الثديات والمتواجدة بتركيز تقريبا 2 ميلليمولر في كرات الدم الحمراء فهي مرتبطة مع أل Mg^{++} . وهذا يمنع ارتباطها مع الهيموجلوبين .

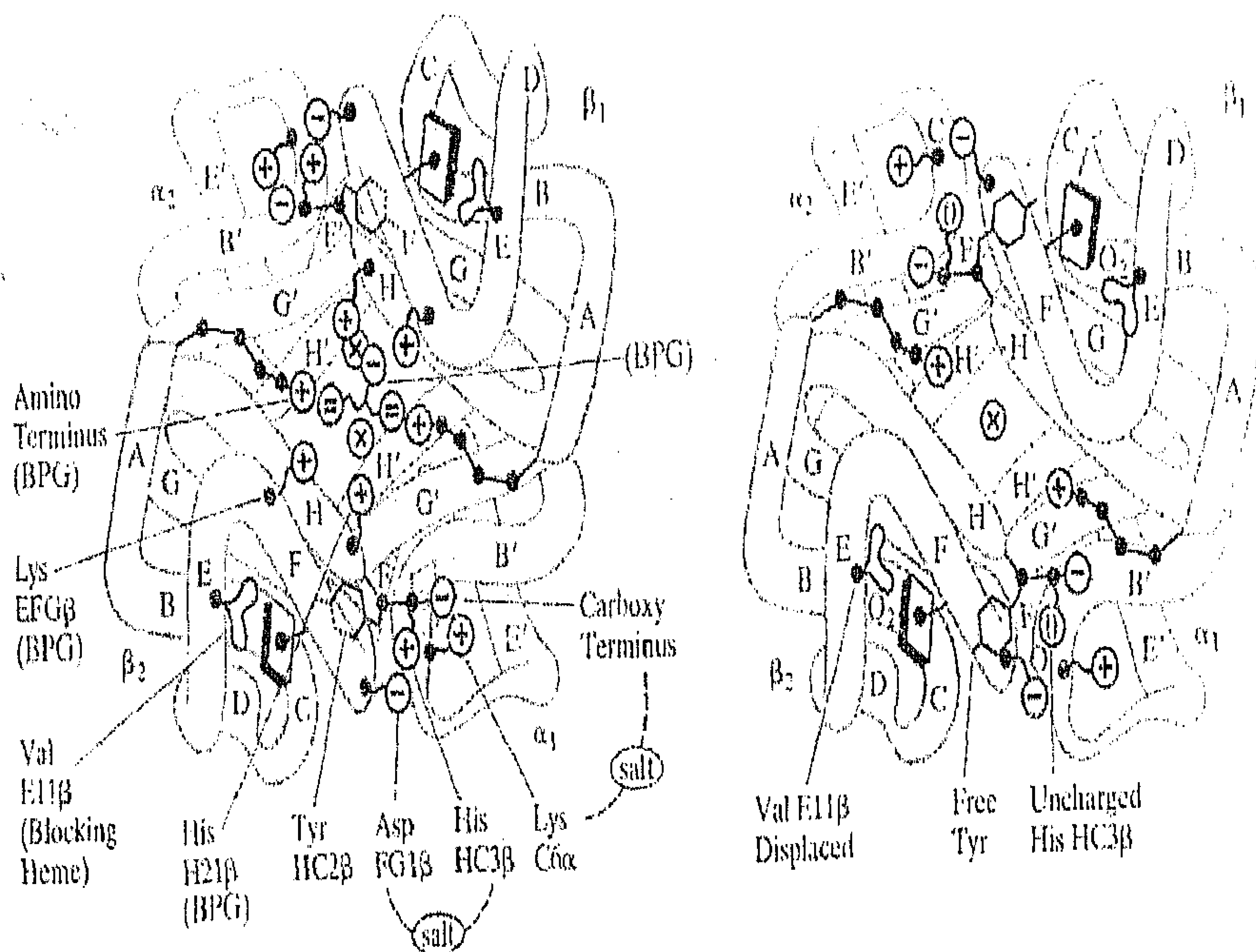
ويرتبط أل DPG مع الهيموجلوبين اللاأكسجيني بروابط أيونية في مركز الجزيء مع الليسين (82) EF6 والهستيدين (143) H21 والهستيدين (2) NA2 ومجموعات الأمين الطرفية لكل من الوحدات بيتا . والتحول من الحالة T إلى الحالة R يقرب الحلزونات H للوحدات بيتا من بعضها. وهذا يقلل من قطر التجويف المركزي ويطرد أل DPG، وفي نفس الوقت يزيد المسافة بين مجموعات الأمين للوحدة بيتا من 16 إلى 20 أنجستروم وهذا أيضا يمنع الارتباط الهيدروجيني مع أل DPG . فجزيء أل DPG يثبت الشكل T بارتباطه مع وحدتي البناء بيتا . وهذا يدفع حالة الاتزان لتفضيل الحالة T على الحالة R والتي تقلل من محبة الهيموجلوبين للأكسجين .



رســــم (٨,١٥) ارتبـــاط ٢،٣-ثنائـــي فوسفـــات حــاض الجلسريك

(DPG 2,3- Diphosphglyceric Acid) المبين بنائه

يرتبط في التجويف المركزي العريض لجزيء الهيموجلوبين اللاأكسجيني والمتواجد بين وحدات بنائه البروتينيـــة. وبواقي الأحماض الأمينية المحيطة به موجبة الشحنة وهي الهستيدين رقم ٢ والليسين رقم ٨٢ والهستيدين رقـــم ١٤٣ ومجموعة الأمين الطرفية (١) .ومبين على شكل معادلة دور أل DPG فـــي نقل الأكسجين. (Voet and Bohinski)



رسم (٨,١٦) ارتباط أل (DPG) وتغيرات في شكل الهيموجلوبين

تتواجد ثلاث شحنات موجبة لكل وحدة حيث منطقة تماس وحدات البناء بيتا . وتتواجد في الهيموجلوبين الأكسجيني (إلى اليمين) بواقي جزيئات الفالين بالقرب من الهيم وموجهة نحوها عند ارتباط أل DPG . وهذا يضعف رابطة الحديد مع الأكسجين ويتحرر الأكسجين . والفرق الكلي في ترتيب وحدات البناء مبين بالرمز(×) لجزيء الهيموجلوبين اللاأكسجيني (إلى اليسار) والواضح في تقليص قطر التجويف المركزي.

تأثير اختلاف التراكيز على نقل الأكسجين .

منحنى الإشباع هو أيضا محصلة لاختلاف التراكيز في المواقع التي يتواجد فيها الهيموجلوبين في النظام الدوري داخل كرات الدم الحمراء. فتختلف الظروف عند الرئتين منها عند الأنسجة.

ومن الظروف المشجعة على تفريغ حمولة الهيموجلوبين من الأكسجين عند الأنسجة هي:

١- تركيز(ضغط) الأكسجين PO2 القليل والذي يساوي تقريبا ٢٦ تور وهذا يحقق نسبة إشباع تقدر ب ٠,٥٠ (٥٠%) .

2- ارتفاع تركيز ثاني أكسيد الكربون (أحد مخلفات الأيض الرئيسية)عند الأنسجة .وهذا يساعد على سهولة انتشاره إلى الدم ومنه إلى داخل كرات الدم الحمراء .

3- نقص رقم الحموضة (ارتفاع تركيز البروتون) عند الأنسجة .

ومن الظروف المشجعة على تحميل الهيموجلوبين بالأكسجين عند الرئتين هي :

1- ارتفاع تركيز (ضغط) الأكسجين PO2 (يساوي تقريبا 100 تور) في الحويصلات تعطي درجة اشباع للهيموجلوبين مقدارها تقريبا 0.97 . وسهولة انتشار الأكسجين من هواء الحويصلات الهوائية في الرئتين إلى الهيموجلوبين في كرات الدم الحمراء .

إذن تقريبا 0.47 مول(47%) من الأكسجين سيتحرر عند الأنسجة لكل مول هيموجلوبين قادما من الرئتين ومارا بالأنسجة . وتنتشر هذه إلى حيث يتواجد الميوجلوبين لترتبط به .

2- انخفاض تركيز(ضغط) غاز ثاني أكسيد الكربون في الهواء المستنشق إلى الحويصلات الهوائية (PCO_2) مباشرة والذي يساوي تقريبا 0.02% . بينما تركيز ثاني أكسيد الكربون في الدم أعلى بكثير. وقد يصل في هواء الزفير الخارج من الحويصلات الهوائية إلى 20%. ولهذا ينتشر ثاني أكسيد الكربون من الدم إلى الحويصلات الهوائية بالانتشار البسيط وبدون ناقل بروتيني. ويطرد مع هواء الزفير.

3- نقص موضعي في درجة الحموضة (زيادة في رقم الحموضة pH).

عوامل منظمة أخرى :

اختلاف الظروف عند الرئتين عنه عند الأنسجة وحده لا يفسر الكفاءة العالية للهيموجلوبين في نقل الأكسجين . بمعنى آخر التغيرات في الظروف(قانون فعل الكتلة) مع الإبقاء على ثوابت التفكك للمواد المختلفة ثابتا لا تكفي لتفسير كمية الأكسجين المحمولة والمفرغة من قبل جزيئات الهيموجلوبين . فالهيموجلوبين ذو محبة اعلى عند الرئتين للأكسجين (قليل أل Kd) منه عند الأنسجة . والعكس صحيح لكل من غاز ثاني أكسيد الكربون والبروتون وال DPG . والعكس صحيح عند الرئتين .

ويعزى هذه للتغير المستمر في محبة الارتباط مع ازدياد أو نقص التركيز لهذه المواد . وبالتالي درجة ارتباط هذه المواد .وكلها تساعد على انتشار كمية الأكسجين المطلوبة من الدم إلى الميوجلوبين في الأنسجة .

والعوامل المسؤولة عن هذا التغير لقيم ثوابت التفكك (المحبة) هي المواد المرتبطة نفسها . فارتباط المواد المختلفة لأحد وحدات الهيموجلوبين تؤثر على ارتباط نفس الجزيئات Homotropic Effect أو جزيئات أخرى Heterotropic Effect مع وحدات الهيموجلوبين الأخرى. والارتباط التعاوني هذا قد يكون سلبا أو إيجابا بين الوحدات البروتينية.

إذن الهيموجلوبين يبدي نوعين من الاستجابات عند الارتباط مع المواد المختلفة. فالارتباط مع الأكسجين ذو تأثير إيجابي لارتباط المزيد من الأكسجين Positive Cooperativity ويدعى Homotropic . وذو تأثير سلبي على ارتباط المواد الأخرى Negative Cooperativity ويدعى Heterotropic . وارتباط المواد الأخرى ذو تأثير سلبي على ارتباط الأكسجين .

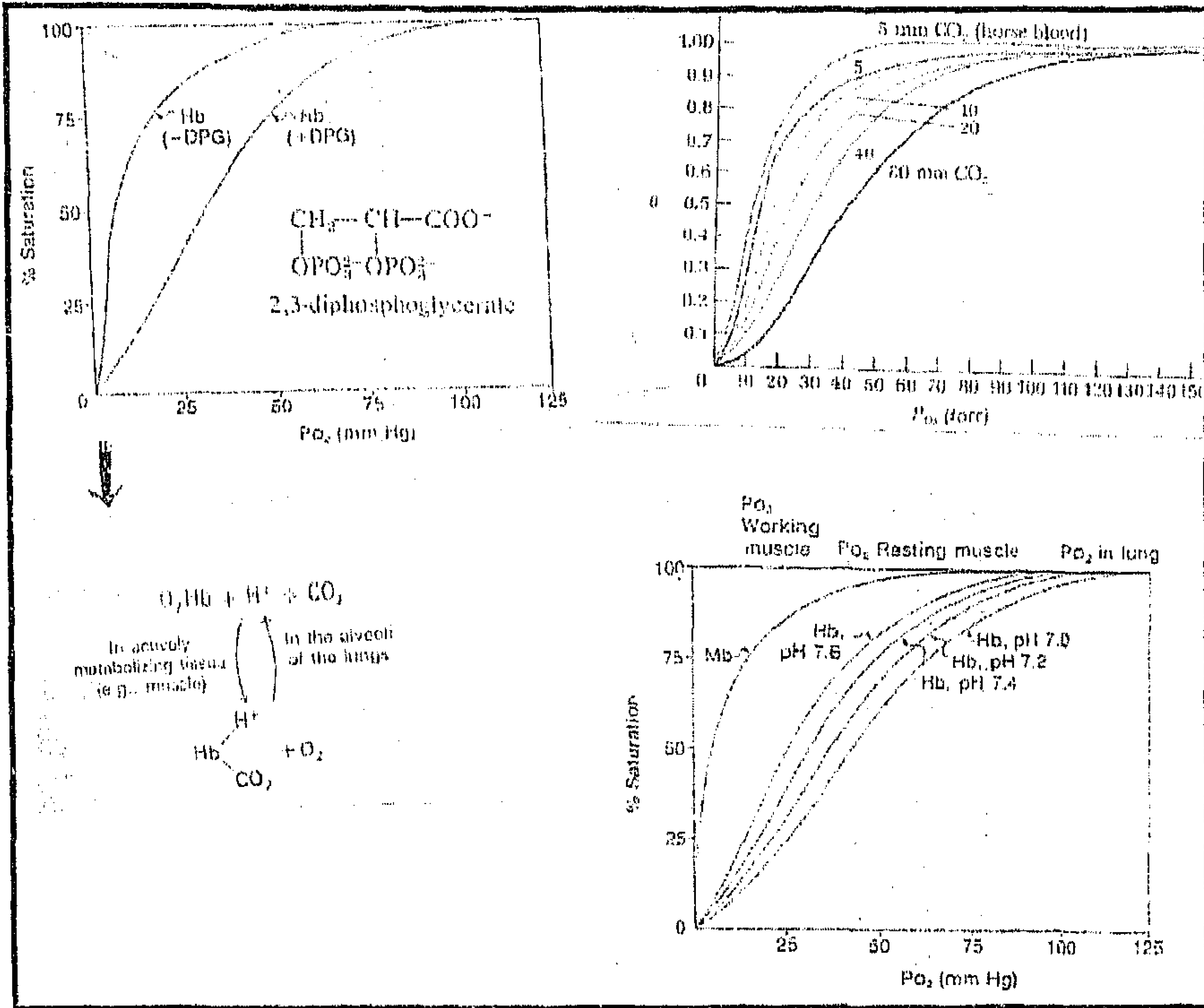
وعند منع الارتباط التعاوني تصبح محبة الهيموجلوبين للأكسجين تقريبا كتلك للميوجلوبين وكتلك لوحدات بناء الهيموجلوبين منفردة . ولقد تم توضيح هذا بعمل منحني إشباع للهيموجلوبين بغياب جميع المواد المذكورة (ثاني أكسيد الكربون والبروتون و أل DPG) . فهو كبير الشبه مع منحنى إشباع الميوجلوبين . ووجود تركيز مرتفع من أي من المواد المذكورة يسبب إزاحة للمنحنى إلى اليمين أي يقلل من محبة الهيموجلوبين للأكسجين وخاصة مادة أل DPG . ولكن بدرجات متفاوتة . بينما يسبب ارتفاع تركيز الأكسجين ورقم الحموضة (نقص تركيز البروتونات) إزاحة لمنحنى الإشباع إلى اليسار. وهذا يزيد من درجة ارتباط الأكسجين مع الهيموجلوبين ويقلل من درجة ارتباط المواد الأخرى . معني هذا أن كل من CO_2 والبروتون وال BPG تفضل الارتباط إلى الهيموجلوبين اللاأكسجيني. ولهذا تساعد على تفريغ الحمولة عند الأنسجة . والعكس صحيح عند الرئتين . ويعمل ثاني أكسيد الكربون وال BPG على تغيير محبة الهيموجلوبين للأكسجين مستقلا كل عن الآخر . ووجودهما معا بتراكيز كتلك الموجودة في كرات الدم الحمراء تكسب الهيموجلوبين منحنى تفكك يشبه ذلك لكامل الدم . فوجود كل من ثاني أكسيد الكربون وال DPG وأيون الكلوريد والبروتون H^+ مسؤول عن خصائص منحنى الإشباع للهيموجلوبين في الدم .

ولهذا غاز ثاني أكسيد الكربون والبروتون تعتبر منظمات لارتباط الأكسجين . فارتفاع تركيز ثاني أكسيد الكربون والبروتون أو نقص رقم درجة الحموضة (الناتج من تأين حامض الكربونيك وتكوين الكرباميك) في الشعيرات الدموية عند الأنسجة ينشط تحرر الأكسجين من الهيموجلوبين الأكسجيني .ويرتبط كل من ثاني أكسيد الكربون والبروتون مع الهيموجلوبين اللاأكسجيني بكفاءة أعلى من ارتباطهما مع الهيموجلوبين الأكسجيني . ويؤثرا سلبا على ارتباط الأكسجين . ونقص رقم الحموضة يشجع على ارتباط ثاني أكسيد الكربون مع الهيموجلوبين .

فيؤدي ناتج عمليات الأيض إلى التقليل من درجة ارتباط الهيموجلوبين مع الأكسجين . بمعنى يزيد من تحرر جزيئات الأكسجين وبالتالي من تفريغ الهيموجلوبين لمعظم حمولته من الأكسجين عند الأنسجة .

وعكس هذا يحدث عند تواجد الدم في الشعيرات الدموية الملاصقة للرئتين حيث يتحرر كل من ثاني أكسيد الكربون والبروتون المرتبط مع الهيموجلوبين . ويشجع على هذا ضغط الأكسجين العالي PO2 وبالتالي ارتباط الأكسجين مع الهيموجلوبين .

وتأثير الحموضة على كفاءة الهيموجلوبين في نقل الأكسجين والتي تعرف بتأثير (ظاهرة) بوهر الموثقة 1904 هو آلية لتوفير الأكسجين اللازم للعضلات العاملة بدرجة عالية . فيؤدي زيادة الحموضة (لزيادة عمل العضلات بسرعة كبيرة) للدم المار في الشعيرات الدموية خلال العضلات من 7.4 إلى 7.2 إلى تحرير ما يقارب من 10% من الأكسجين إضافية مقارنة مع وضع العضلات العادي وهي في حالة من الراحة . كما أن PO2 في العضلات العاملة يقل عن 20 تور وهذا أيضا يزيد من الأكسجين المنقول للعضلات .



رسم (٨,١٧) العوامل التي تؤثر على منحنى الإشباع للهيموجلوبين :

تؤثر أيونات البروتون وثاني أكسيد الكربون على شكل الهيموجلوبين وبذلك تؤثر على محبته للارتباط مع الأكسجين (منحنى الإشباع) . أ-زيادة الحموضة (نقص رقم الحموضة pH) ب- تركيز ثاني أكسيد الكربون ج- وجود أل DPG يزيح منحنى الإشباع إلى اليمين . وهذا يعني نقص من محبة الهيموجلوبين للأكسجين .فلاحظ عند نفس القيمة من PO_2 ، فإن الهيموجلوبين يعطي كمية أكبر من الأكسجين عند رقم حموضة ٧,٢ منه عند رقم حموضة ٧,٤ (رقم حموضة الدم الطبيعي) . ولهذا تبدو أهمية البروتون وثاني أكسيد الكربون (تأثير بوهر)عند نسيج نشط التنفس Respiring . فالأنسجة تعمل على زيادة الحموضة (إنقاص أل pH) وزيادة تحرر الأكسجين من الهيموجلوبين الذي يغذي عمليات التنفس الخلوي النشطة . ومبين ملخص مبسط جدا لتأثير بوهر .لاحظ أن تأثير الحموضة (تأثير بوهر) يحدث للهيموجلوبين فقط .

نقل فضلات الأيض

بالإضافة للدور الرئيس في نقل الأكسجين،الهيموجلوبين (وليس الميوجلوبين) ذو دور هام في نقل فضلات الأيض من الأنسجة إلى الرئتين والكليتين للتخلص منها .

نقل ثاني أكسيد الكربون .

ينتج تقريبا 0.8 مول ثاني أكسيد الكربون من عمليات الأيض المختلفة لكل مول أكسجين يستهلك في أثناء عمليات التنفس. وينتشر ثاني أكسيد الكربون للدم من الأنسجة كغاز ثاني أكسيد الكربون الذائب .والسبب لبطء التفاعل المكون لحامض الكربونيك والمحفز بالإنزيم كربونيك انهيدريز قليل النشاط نسبيا في الأنسجة. أما في الدم, يتواجد معظم غاز ثاني أكسيد الكربون على شكل البيكربونات لارتفاع نشاط الكربونيك انهيدريز في كرات الدم الحمراء . وفي غياب الكربونيك انهدريز في الدم فان غاز ثاني أكسيد الكربون سيصل إلى حالة من الاتزان مع ثاني أكسيد الكربون الذائب. ونظرا لقلة ذوبانه في الدم فان فقاعات غازية ستظهر في الدم.ويتأين حامض الكربونيك في الدم ليعطي البيكربونات السالبة والبروتونات الموجبة .



$$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$$

وينقل جزء من ثاني أكسيد الكربون على شكل بيكربونات في الدم .

وجزء آخر من ثاني أكسيد الكربون ينقل مرتبطا مع الهيموجلوبين . ويرتبط CO_2 عكسيا لمجموعة الأمين الطرفية – ألفا الحرة مكونا حامض الكرباميك Carbamate الذي يتأين ليعطي المزيد من البروتونات .



$$R\text{-} NH_2 + CO_2 \rightarrow R\text{-} NH\text{-}COO^- + H^+$$

ويشكل هذا 50% من الكمية الكلية المنقولة بالدم على الرغم من أن الفرق في الارتباط مع ثاني أكسيد الكربون لكل من الهيموجلوبين الأكسجيني واللاأكسجيني لا يتعدى 5% من مجموع ثاني أكسيد الكربون في الدم . وحوالي 10% من مجموع ثاني أكسيد الكربون في الدم يفقد في كل دورة دموية .

نقل البروتونات .

يرتبط الجزء الأكبر من البروتونات المحررة عند الأنسجة إلى مجموعات الأمين القاعدية في جزيء الهيموجلوبين ذات أل pKa مرتفع القيمة (قليلة الحموضة). والسبب أن تحرر الأكسجين عند الأنسجة يؤدي إلى تغييرات شكلية عكسية تجعل بعض المجموعات المتأينة أقل حامضية (أعلى قيمة pKa وبالتالي أقل تأينا) وتميل إلى الارتباط مع البروتون . فتزال البروتونات المحررة من تأين حامض الكربونيك ومن تكوين الكرباميك حيث الشعيرات الدموية ملاصقة للأنسجة. ويشجع على هذا ضغط الأكسجين PO2 القليل وتركيز البروتون العالي .

ويتحرر البروتون عند الرئتين . فعند ارتباط الهيموجلوبين بالأكسجين عند الرئتين يحدث له تغييرات تجعل نفس المجموعات المتأينة أكثر حامضية (تقل قيمة pKa وتزداد درجة التأين). وهكذا ينطلق البروتون حرا للوسط المائي. وتحرر البروتون من الهيموجلوبين تم توضيحه بالارتباط مع مواد أخرى غير الأكسجين . فهو نتيجة لتغير في ثوابت التأين لعدد من المجموعات وذلك لتغيير في مواقعها (بيئتها) كنتيجة للتحول من الحالة T إلى الحالة R. وهذه المجموعة تشمل مجموعة الأمين الطرفية للوحدة ألفا ومجموعة الاميدازول الطرفية للوحدة بيتا.

نقل البيكربونات والكلور

تنتج البيكربونات من تأين حامض الكربونيك المتكون من اتحاد الماء مع غاز ثاني أكسيد الكربون الذائب في الماء بفعل إنزيم الكربونيك أنهيزريز .ويشجع ارتباط البروتون مع الهيموجلوبين عند الأنسجة على تكوين المزيد من البيكربونات.

وتبقى البيكربونات مؤقتا ذائبة في المحلول المائي لكرات الدم الحمراء . ويرتبط جزء بسيط منها مع الهيموجلوبين . أما الجزء الأكبر فينتشر عبر غشاء كرات الدم الحمراء إلى بلازما الدم لفرق التركيز . ولكونها سالبة الشحنة وللحفاظ على التعادل الكهربائي (للحفاظ على جهد الغشاء عبر غشاء كرات الدم الحمراء) يدخل أيون الكلوريد السالب من البلازما إلى كرات الدم الحمراء .ويتم الانتقال مسهلا بوجود قنوات أنيونية Anion Channels تسمح بحدوث الانتقال التبادلي الأنيوني .

ويترتب على هذا أن تركيز أيون الكلوريد في البلازما يقل ويزيد داخل كرات الدم الحمراء في الدم المتواجد في الشعيرات الدموية الملاصقة للأنسجة . وعكس هذه الأحداث يتم عند الرئتين . فأيون الكلوريد عالي التركيز في كرات الدم الحمراء في دم الأوردة وقليل في دم الشرايين. والعكس صحيح لتركيز أيون الكلوريد في بلازما الدم .

وتعمل البروتونات المحررة من الهيموجلوبين عند الرئتين بدورها على تحويل البيكربونات إلى غاز ثاني أكسيد الكربون .


$$Hb - H^+ + O2 \rightarrow HbO_2 + H^+$$


$$HCO_3^- + H^+ \rightarrow H_2CO_3$$

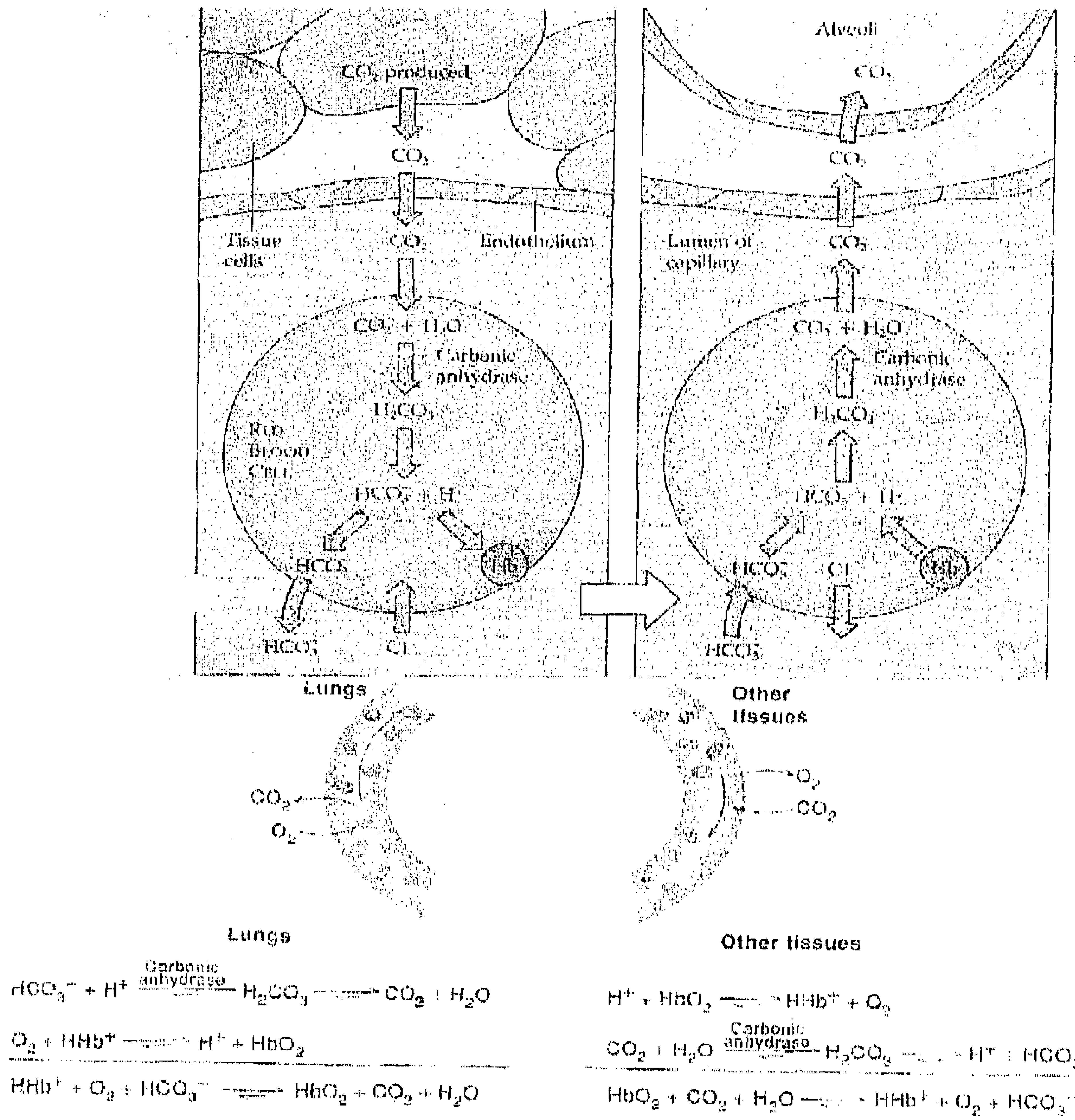

$$H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$$

فتتفاعل البيكربونات مع البروتون المحرر لتكوين حامض الكربونيك . والذي بدوره يكون غاز ثاني أكسيد الكربون وماءاً محفزاً بانزيم الكربونيك انهيريز

. ويتم إفراز ثاني أكسيد الكربون مع هواء الزفير بعد أن ينتشر إلى الحويصلات الهوائية . و 50% من مصدر ثاني أكسيد الكربون هو البيكربونات .والمصدر الآخر هو ثاني أكسيد الكربون المرتبط .

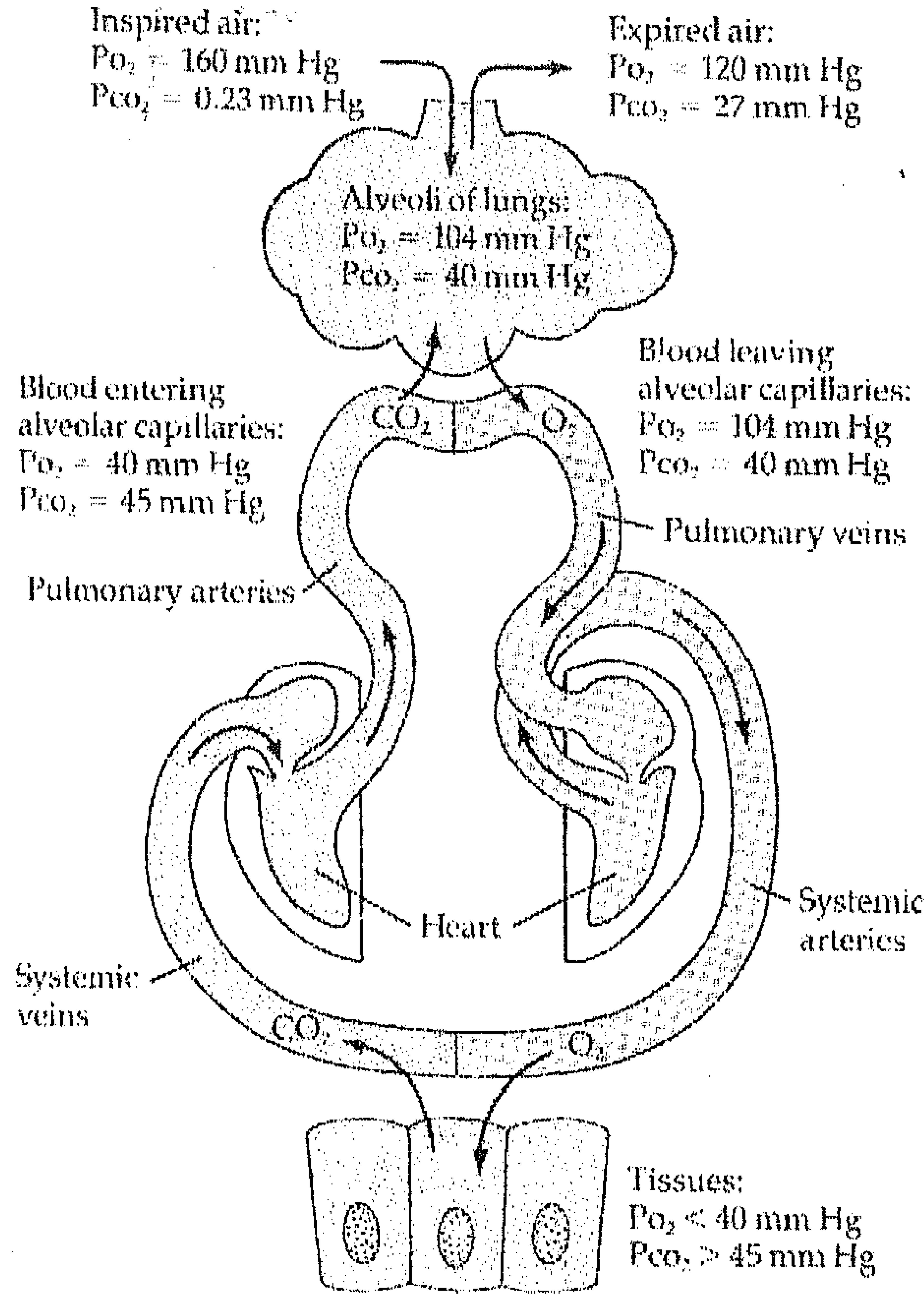
وتحرر البروتون من الهيموجلوبين المقترن بتفاعله مع البيكربونات والتخلص من غاز ثاني أكسيد الكربون ينتج عنه زيادة موضعية لرقم درجة الحموضة عند الرئتين (نقص في تركيز البروتون) .وكل هذا يزيد من محبة الهيموجلوبين للأكسجين .

إذن ينتقــل الــــدم من الأنسجة محملا بغاز ثاني أكسيد الكربون (ذائب أو مرتبط للهيموجلوبين) وبالبروتونات المرتبطة إلى الهيموجلوبين وبأيونـــات البيكربونات الذائبة فـــي بلازما الدم إلى الرئتين حيث يفقد معظم حمولته إلـــى الحويصلات الهوائية مستبدلا لها بحمولة جديدة من الأكسجين .



رسم (٨,١٨) نقل ثاني أكسيد الكربون والبروتون والبيكربونات والكلور في الدم

أ – ينتشر ثاني أكسيد الكربون المنتج في أنسجة الجسم بفعل عمليات الهدم إلى ما بين الخلايا ثم إلى بلازما الدم ومنه إلى كرات الدم الحمراء .ويبقى أقل من ١٠% ذائبا في البلازما. وينتشر الباقي إلى داخل كرات الدم الحمراء حيث يرتبط جزء منه مع الهيموجلوبين. ولكن معظمه يتفاعل مع الماء ليتحول إلى حامض الكربونيك بفعل النشاط الإنزيمي أنهيدريز الكربونيك Carbonic Anhydrase. ويتأين حامض الكربونيك إلى أيون البيكربونات السالب وأيون الهيدروجين (البروتون) الموجب لتجعل الدم أكثر حموضة وتنتشر معظم البيكربونات السالبة إلى البلازما لتحمل هكذا إلى الرئتين.وما يقارب ٧٠% من ثاني أكسيد الكربون في الدم ينقل إلى الرئتين على شكل بيكربونات. والباقي يرتحل كغاز ذائب أو مرتبط مع مجموعة الأمين للبروتينات. ويتم الحفاظ على التوازن الإلكتروني للخلية بدخول أيونات الكلور السالبة. ويرتبط الهيموجلوبين اللاأكسجينيDeoxyHb مع معظم البروتونات الناتجة مقللا من تأثيرها على حموضة الدم . ويساعد وجود كل من حامض الكربونيك والبيكربونات في حالة من الاتزان على تنظيم حموضة الدم. وفقد أو إزالة البروتون تعتمد على التركيز. وما تم في دم الشعيرات الدموية عند الأنسجة يحدث عكسه تماما في دم الشعيرات الدموية عند الرئتين. فينتج ثاني أكسيد الكربون من حامض الكربونيك والبيكربونات ومن المحمول على الهيموجلوبين ليحرر وينتشر إلى ما بين الأنسجة .ومن ثم إلى الحويصلات الهوائية ليفرز مع هواء الزفير.(Campbell)



رسم (٨,١٩) تحميل وتفريغ غازات التنفس

الضغط الجزئي Partial Pressure لكل من غاز الأكسجين PO_2 وثاني أكسيد الكربون PCO_2 مبينة في هواء الشهيق Inspired Air وهواء الزفير Expired Air وفي الحويصلات الهوائية للرئتين Alveoli of Lungs وفي الدم الداخل إلى شعيرات الحويصلات الهوائية Alveolar capillaries و في الدم الخارج منها وفي الأنسجة. ويتناسب الضغط الجزئي طردا مع تركيزهما. ولهذا يتم تبادل الغازات (الأكسجين وثاني أكسيد الكربون) وانتشارها من المنطقة ذات التركيز العالي إلى المنطقة ذات التركيز الأقل كما هو مبين .(Campbell)

معادلة ارتباط الأكسجين مع الهيموجلوبين

تم التحليل الرياضي لمنحنى الإشباع غير المتماثل Sigmoidal من قبل العديد من العلماء . وأولها كانت محاولة العالم أراشي بالد هيل عام 1910 لوصف سلوك البروتينات ذات البناء الرابع عند ارتباطها بمادتها الخاصة (الرابط) والتي تظهر تداخلات تعاونية بين وحدات بناءها (مراكزها النشطة أو مراكز الارتباط).

وافترض في البروتينات E ذات السلوك التعاوني الكامل أن عدد مراكز الارتباط (النشاط) يساوي n ويساوي عدد الجزيئات المرتبطةS . وأن كل مركز قادر على الارتباط العكسي بالرابط (Ligand =Substrate=S).وأن الرابط S يرتبط بدرجة متناهية من التعاون أي لا وجود للوسائط (..,ES1,ES2 , ES3). بمعنى آخر أن جزيئات البروتين E إما مرتبطة أو غير مرتبطة .



$$E + nS \leftrightarrow ES_n$$

وأن ثابت التفكك لهذا التجمع أو التفاعل هو:



$$ESn \leftrightarrow E + nS$$

$$Kd = \frac{[E][S]^n}{[ES_n]}$$

وأن درجة التشبع أي نسبة المرتبط من البروتين تساوي :

$$Ys = \frac{n[ES_n]}{n[[E] + [ES_n]]}$$

إذن بعد التعويض بقيمة $[ES_n]$ من ثابت التفكك وحذف المشترك نحصل على العلاقة التالية :

$$Ys = \frac{\frac{[E][S]^n}{Kd}}{[E]\left[\frac{1 + [S]^n}{Kd}\right]}$$

وبعد الترتيب الجبري وشطب المشترك تصبح العلاقة على النحو التالي وتعرف بمعادلة هيل Hill Equation

$$Ys = \frac{[S]^n}{Kd + [S]^n}$$

وهي تشبه سابقتها للبروتينات الأحادية (الميوجلوبين) وتصف درجة التشبع للبروتينات عديدة وحدات البناء والمعتمدة على تركيز الرابط .

وبالتعويض عن [S] بالقيمة المماثلة من PO_2 تصبح معادلة هيل كالآتي :

$$YO_2 = \frac{[PO_2]^n}{Kd + [PO_2]^n}$$

وبالتعويض عن PO_2 بقيمة P50 حيث YO_2 تساوي 0.5 نحصل على الآتي :

$$0.5 = \frac{[P50]^n}{Kd + [P50]^n}$$

وهذا يعني أن Kd يساوي $[P50]^n$.

ويمكن ترتيب المعادلة لتصبح على النحو التالي :

$$\frac{Ys}{1 - Ys} = \frac{\frac{[S]^n}{Kd + [S]^n}}{1 - \frac{[S]^n}{Kd + [S]^n}} = \frac{[S]^n}{Kd}$$

وبأخذ لوغاريتم جانبي المعادلة تصبح العلاقة على النحو التالي :

$$Log\frac{Ys}{1-Ys}=nLog[S]-LogKd$$

والعلاقة بين(Log Ys/1-Ys) و Log[S] يعرف برسم هيل Hill Plot وهو ذو ميل يساوي n وتقاطع لمحور Log [S] يساوي (LogKd)/n).

وبالتعويض عن [S] بالقيمة المماثلة من PO_2 تصبح المعادلة كالآتي:

$$Log\frac{YO_2}{1-YO_2}=nLogPO_2-nLogKd$$

$$Log\frac{YO_2}{1-YO_2}=nLogPO_2-nLogP50$$

وعندما تساوي قيمة n واحد تصبح المعادلة على النحو التالي :

$$Log\frac{YO_2}{1-YO_2}=n(LogPO_2-LogKd)$$

والتعاون الكامل لارتباط الرابط كما افترض في اشتقاق معادلة هيل هو من غير الممكن فيزيائيا مع وجود السلوك التعاوني . فهذا ممكن فقط عند غياب السلوك التعاوني .فعند وجود السلوك التعاوني يصبح الرقم (n) جزءا وليس رقما كاملا ويعبر عن درجة التعاون بين وحدات البناء (مراكز الارتباط) وليس عن عددها المطلق الثابت. بمعنى آخر تصبح معادلة هيل (والرقم n) ذات قيمة

للتعبير عن العلاقة بين تركيز مادة التفاعل ودرجة الارتباط وليس فقط كدليل على عدد مراكز الارتباط . وتزداد قيمة الرقم n (ثابت هيل Hill) مع زيادة درجة التعاون وبالتالي الارتباط . وبهذا يوفر وسيلة مريحة وبسيطة لمعرفة خصائص الارتباط . فمثلا إذا كان الرقم n يساوي الواحد فهذا يعني أن لا تعاون بين المراكز المختلفة . ويصبح منحنى الإشباع من النوع المتماثل كما هو للميوجلوبين. وإذا كان الرقم n أكبر من واحد فهو يصف تعاونا إيجابيا . بمعنى ارتباط الرابط يزيد من محبة المراكز الأخرى للارتباط بالرابط . وإذا كان الرقم n يساوي عدد المراكز الرابطة فهذا يعني وجود تعاون عال جدا ومتناه . وإذا كان الرقم n أقل من واحد هذا يعني تعاونا سلبيا . بمعنى ارتباط الرابط لأحد المراكز يقلل من محبة الارتباط للمراكز الأخرى .

الهيموجلوبين والأنيميا المنجلية

كرات الدم الحمراء قرصية مرنة ومقعرة الوجهين. وهي قادرة على تغيير شكلها لتتمكن من المرور خلال الشعيرات الدموية التي تصغرها قطرا. ولكن تأخذ كرات الدم الحمراء شكل المنجل في الأشخاص المصابين بمرض فقر الدم المنجلي وخاصة عند نقص الأكسجين. وهذا يقلل من مرونتها وبالتالي يعيق من مقدرتها على المرور خلال الشعيرات الدموية الدقيقة. وقد تسبب في تمزقها وحدوث النزيف الداخلي. وتصبح كرات الدم الحمراء اكثر عرضة للتحلل والتجمع معا . وقد يتوقف مرور الدم في بعضها مسببة ألما وتحطيماً للأنسجة . وتصبح كرات الدم الحمراء اقل عمراً (أقل من 120 يوما).

وفقر الدم المنجلي موروث حسب قوانين مندل للوراثة. ويتواجد الجين المشفر للهيموجلوبين على أحد كروموسومات الجسم الخضرية . ويوجد في الخلايا حقيقية النواة نسختان مختلفتان أو متماثلتان لكل جين (باستثناء الجاميتات) . ويوصف الشخص بأنه متماثل الطراز الجينيHomozygous إذا أمتلك نسختين متماثلتين ومختلف الطراز الجيني Heterozygous إذا امتلك نسختين مختلفتين . وكل نسخة تدعى أليل وذات موقع محدد على الكروموسوم . والفرد متماثل الطراز الجيني لخاصية منجلية الخلايا غير قادر على الحياة. فيفقد الفرد بوجود التغيير في كلا النسختين المقدرة على الحياة .ولهذا فالفرد متماثل الطراز الجيني لصفة المنجلية غير متواجد في المجتمع . أما الفرد مختلف الطراز الجيني فيتواجد في المجتمع وقادر على الحياة الطبيعية. ولكنه غير قادر على تحمل ظروف نقص الأكسجين . ويوصف بأنه ناقل للمرض . وتحوي كرات الدم الحمراء لهؤلاء الأفراد نوعين من الهيموجلوبين (الهيموجلوبين الطبيعي HbA وهيموجلوبين المنجلة أو الطفرة HbS).

ولقد افترض لينص بولينج Linus Pauling عام 1945 أن سبب هذا المرض وجود طفرة في جزئ الهيموجلوبين وسمي مرض جزيئي Molecular Disease . وتمكن بولينج من توضيح الفرق بين بروتين الهيموجلوبين العادي (HbA) وبروتين هيموجلوبين المنجلة HbS . فلقد وجود أن هيموجلوبين المنجلة يقل بشحنتين سالبتين عن الهيموجلوبين العادي . ولقد أوضحت تقنية بصمات الإصبع (خريطة الببتيد) للعالم فينون انجرام أن وحدات البناء ألفا متماثلة في النوعين . وأن الاختلاف في وحدات البناء بيتا وفقط في قطعة واحدة من مجموع 30 قطعة أنتجت باستخدام إنزيم التربسين .

ولقد تبين لاحقا صدق تنبؤ العالم بولينج . وأن مرض الأنيميا المنجلية Sickle Cell Anemia ما هو إلا نتيجة تغير في أحد النيوكليوتيدات لأحد الأليلين (الجين) المشفر لسلسلة عديد الببتيد بيتا . فالمرض هو نتيجة لحدوث طفرة أحادية الموقع Point Mutation ومن النوع الاستبدالي Substitution Mutation في الشيفرة الوراثية (Genetic Code) رقم6. وهي مشفرة للحامض الأميني جلوتاميك. وتصبح بحدوث الطفرة مشفرة للحامض الأميني فالين .

فلقد تم استبدال القاعدة T بالقاعدة A في السلسلة المقروءة من جزيء أل DNA. وهذا التغيير يحدث في وسط الشيفرة الوراثية Genetic Code رقم 6 في جزيء أل DNA . وترتب على هذا الاستبدال أن زوجا من القواعد النيتروجينية وهو (C*T**C/G*A*G) حل محل الزوج الأصلي وهو (C*A**C/G*T*G) المميز بخط تحته . والعلامة * تعني السلسلة المقروءة . وترتب علي هذا الاستبدال أن القاعدة النيتروجينية للكودون رقم 6 في الرسالة الوراثية (جزيء الرسول mRNA) أصبحت U بدل A . ويصبح ترتيب الكودون رقم 6 GUG ذو المعنى فالين بدل الترتيب GAG ذو المعنى جلوتاميك .

وهذا الاستبدال لزوج من القواعد في أحد نسخ الجين ولقاعدة واحدة في الرسول أدى إلى ظهور هذه الحالة المرضية . وهي تعزى لوجود الهيموجلوبين المنجلي HbS في كرات الدم الحمراء بنسبة 40% للأفراد الحاملين لهذا المرض .

وهكذا تم استبدال الحامض الأميني القطبي سالب الشحنة شديد الذوبان في الماء والمتواجد على سطح جزيء الهيموجلوبين HbA بحامض أميني آخر غير قطبي متعادل قليل الذوبان في الماء . وهذا أدى إلى تغيرات كبيرة في شكل كرات الدم الحمراء ونشاط جزيء الهيموجلوبين المنجلي(الطفرة) HbS ككل. فقلل هذا من درجة ذوبانه ومن مقدرته على نقل الأكسجين .ولهذا يميل إلى الترسب في كرات الدم الحمراء مسببا تغيرا في شكلها من الشكل الدائري مقعر الوجهين إلى الشكل المنجلي Sickle حيث اشتقت التسمية .

ويترسب الهيموجلوبين المنجلي HbS إلى ألياف صلبة بطول كرات الدم الحمراء وبقطر 220 أنجستروم . وتتكون الألياف لجزيئات الهيموجلوبين اللاأكسجيني المنجلي من 14 زوجا من السلاسل مجتمعة بالتوازي وحلزونية الالتفاف وعلى شكل بناء سداسي الأضلاع .

والتغيير لأحد نسخ الجين وتحت ظروف طبيعية فقط مكن الفرد من المقدرة على الحياة دون ظهور أعراض مرضية . ولكن يبدى الفرد الحامل للمرض تحت ضغوط بيئية (كنقص الأكسجين أو الإرهاق الشديد) الأعراض المميزة لهذا المرض من زيادة في كرات الدم المنجلية والإحساس بنقص الأكسجين والآلام الشديدة وفقر الدم .

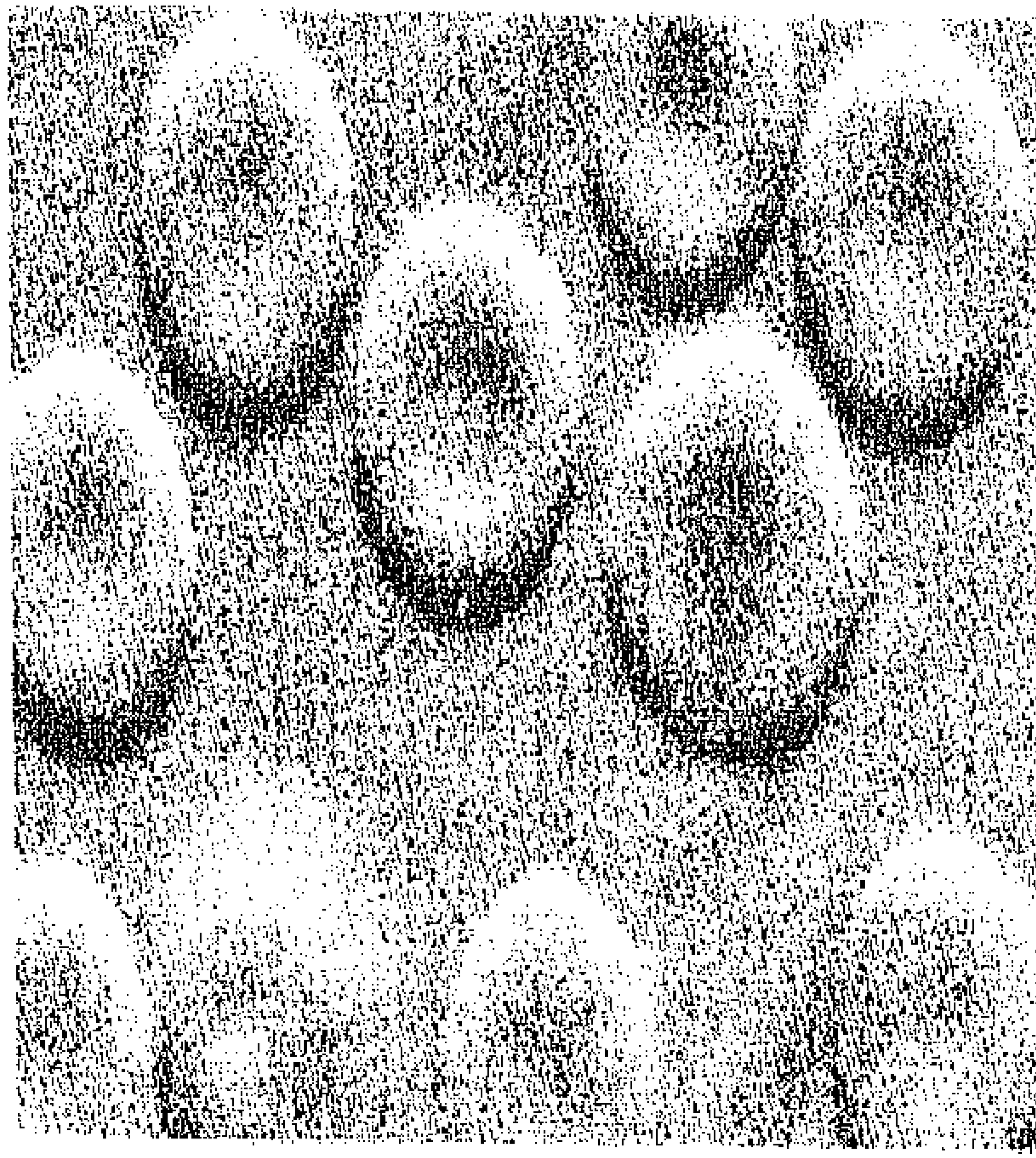
ويوجد في دم الأشخاص الحاملين لهذا المرض النوعين من الهيموجلوبين والفرق بينهما في الوحدة بيتا و في أحد بواقي الأحماض الأمينية لهما وهو رقم 6 .

وصفة المنجلية هذه ذات معدل تواجد مرتفع في المناطق الاستوائية الإفريقية حيث يكثر مرض الملاريا والمسؤول عن موت ما يزيد عن 50% من معدلات الوفاة عند الأطفال . وهذه المصادفة في وجود هذين الحدثين بمعدل عال أدى إلى اكتشاف أن الأفراد الحاملين لمرض صفة المنجلية يكتسبون مقدرة عالية على مقاومة مرض الملاريا . وبالتالي أقل عرضة للموت. ولهذا زادت نسبة وجود الأليل المسؤول عن هذه الصفة في هذه المجتمعات. وكذلك في المجتمعات ذات الجذور التي تعود لتلك المناطق مثل سود أمريكا.

كيف تعمل صفة المنجلة على مقاومة الملاريا القاتلة ؟

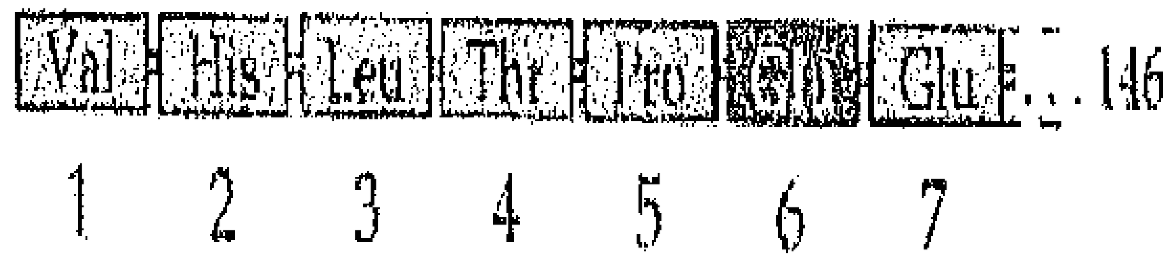
يسبب مرض الملاريا يرقات لطفيل حيوان أولي (البروتوزوا) المولودة من البعوض من نوع *Plasmodium falciparum* . ويقضي الطفيل هذا معظم دورة حياته داخل كرات الدم الحمراء والبالغة 48 ساعة. ويزيد وجود الملاريا في كرات الدم الحمراء من حموضتها بما يقارب 0.4 وحدة حموضة. ويسبب هذا في عدم التصاقها إلى بروتين خاص يبطن جدار الأوعية الدموية عن طريق بروتين يتكون على سطح كرات الدم الحمراء. وعدم الالتصاق هذا بدوره يزيد من معدل وصولها إلى الطحال لإزالتها وتحطيمها. بينما التصاق وتراكم كميات كبيرة من كرات الدم الحمراء في أوعية الدم غير المصاب في الملاريا تحدث الوفاة.

ويحمل الفرد الناقل لصفة المنجلية عادة 2% من كرات الدم الحمراء ذات الشكل المنجلي. وبنقص رقم الحموضة لخلايا الدم الحاملة لبروتوزوا الملاريا يزيد من منجلتها (تمنجلها) إلى40%. والإقلال من ارتباطها مع جدار الشعيرات الدموية يسهل وصولها إلى الطحال ليتم تحطيمها. كما ويعيق الشكل المنجلي بطريقة غير معروفة النمو الطبيعي للطفيل .كل هذا يزيد من معدل إزالته. ولهذا فالأفراد حاملو صفة المنجلية ذوو مقدرة أكبر على مقاومة مرض الملاريا من الأفراد العاديين.



(a) Normal red cells

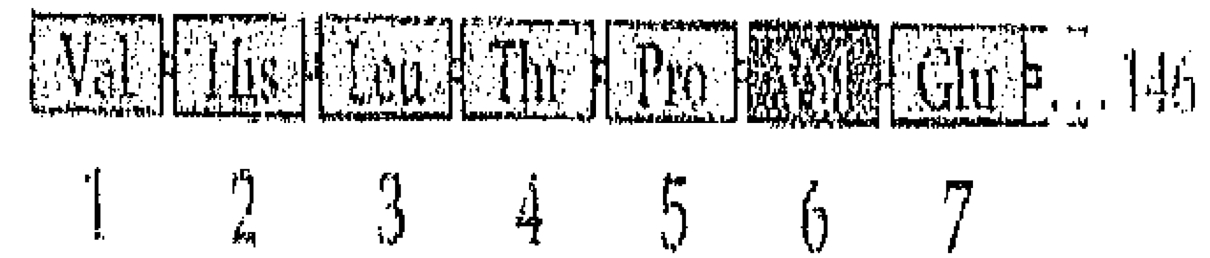
10 µm





(b) Sickled red cells

10 µm



رسم (٨,٢٠) مرض الأنيميا المنجلية سببه طفرة موروثة

أدت إلى استبدال الحامض الأميني رقم ٦ في وحدة البناء البروتينية – بيتا لجزيء الهيموجلوبين وهو جلوتاميك بالحامض الأميني فالين. في الجين المشفر لبناء هذه الوحدة المكونة من ١٤٦ من بواقي الأحماض الأمينية . لقد تم استبدال القاعدة T بالقاعدة A للشفرة الوراثية رقم ٦ في السلسلة المقروءة والكودون رقم ٦ في الرسالة الوراثية mRNA . ووظيفة كرات الدم الحمراء للإنسان ذات الشكل القرصي مقعر الوجهين هو نقل الأكسجين من الرئتين الى الأعضاء الأخرى (الأنسجة) للجسم .وكل خلية تمتلك ملايين الجزيئات من الهيموجلوبين الذي ينقل الأكسجين والذي يشكل ما مقداره ٨٠% من محتواها البروتيني . وتغير بسيط في بنائه الأول سبب مرض الأنيميا المنجلية وتمنجل الخلايا . وتميل جزيئات الهيموجلوبين الجديدة وتدعى HbS للتجمع معا لتترسب مشوها شكل كرات الدم الحمراء إلى الشكل المنجلي . والشخص الحامل لهذا المرض يعيش حياة عادية . ولكن عند نقص الأكسجين يزداد ترسب الهيموجلوبين ويزداد تمنجل الخلايا وميلها للتجمع معا وعمل الجلطة Clog . وهكذا يتم إغلاق الشعيرات الدموية الضيقة وتوقف تدفق الدم للأنسجة .

أنواع الهيموجلوبين

هناك العديد من أنواع الهيموجلوبين في أفراد المجتمع نتيجة حدوث الطفرات. ومعظمها من النوع غير الضار . فجزيئات الهيموجلوبين في أفراد المجتمع غير متماثلة بل متنوعة ولكنها قادرة جميعا على القيام بوظيفتها في نقل الأكسجين بما يكفي للحفاظ والإبقاء على حياة طبيعية .

ومعظم أنواع الهيموجلوبين (طفرات الهيموجلوبين) موجودة بنسب قليلة بين الأفراد بينما هيموجلوبين HbS منتشر بنسبة 10% بين سود أمريكا و 25% بين سكان أفريقيا. والسبب في شيوعه هو الحماية التي يكتسبها الفرد الناقل لهذه الصفة ضد الإصابة بمرض الملاريا .

والهيموجلوبين الأكثر تواجدا في الطبيعة يعرف بهيموجلوبين أ Hemoglobin A (Hb A) .

ويشكل الهيموجلوبين الطبيعي المتواجد في الإنسان البالغ Hb A 98% من جزيئات الهيموجلوبين. وأنواع أخرى من الهيموجلوبين الطبيعي موجودة في الطبيعة نذكر منها :

1- هيموجلوبين HbA_2 ويشكل في الإنسان البالغ ما قيمته 2% والمتكون من وحدتين ألفا ووحدتين دلتا .

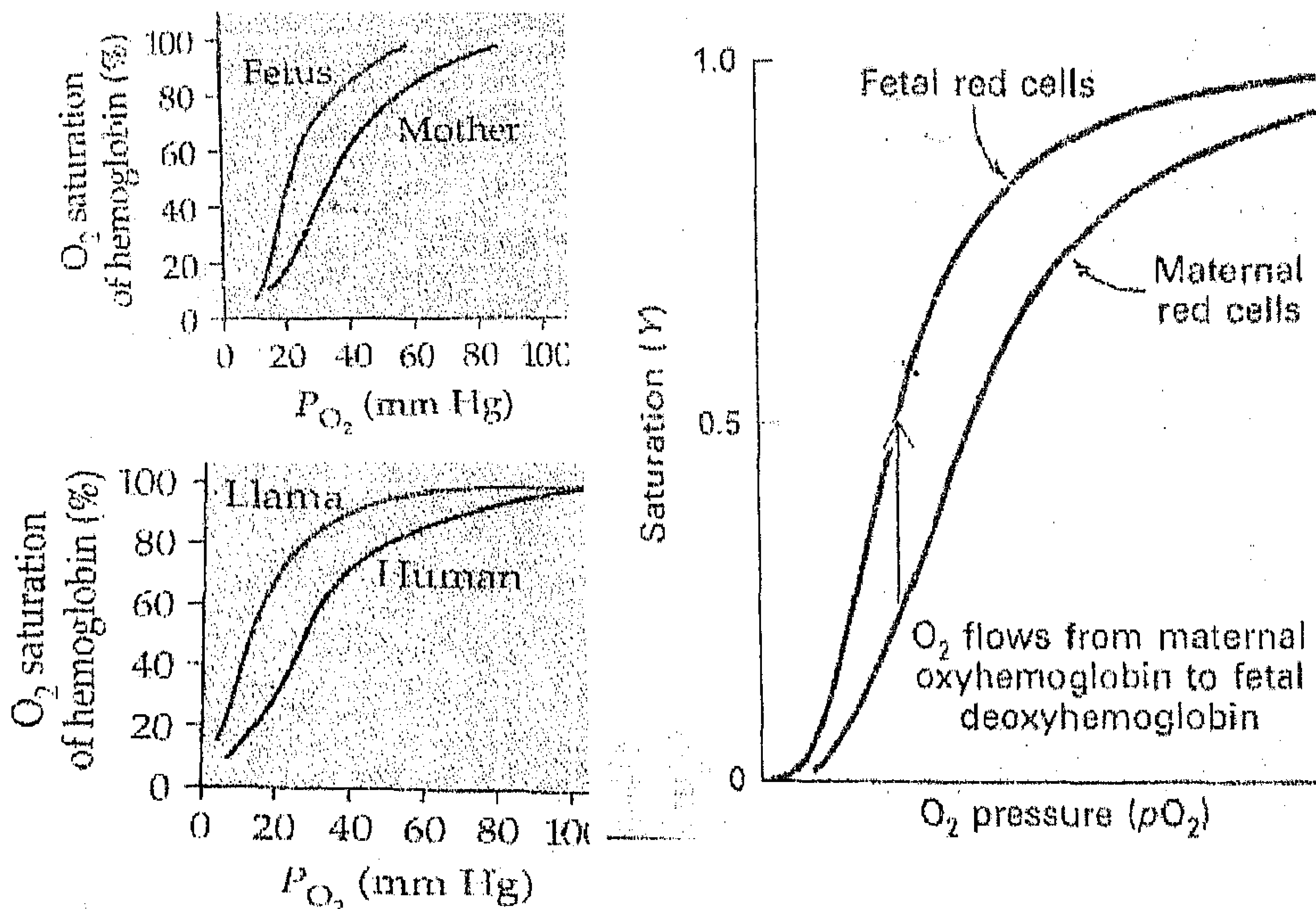
2- هيموجلوبين HbE والمتواجد في المراحل الأولى من تطور الجنين والمتكون من وحدتين ألفا ووحدتين إبسلون .

3- هيموجلوبين HbF ويتواجد في المرحلة الثانية من تطور الجنين ويتكون من وحدتين ألفا وحدتين جاما.

وترتبـــط كل الـــوحدات (دلتـــا وإبسلون وجاما) مع الهيم وتتكون من بواقـــي 146 حامضا أمينيا كما هو الحال للوحدة بيتا. وجميعها ذات بناء ثانٍ وثالث مشابه إلي حد كبير لبناء الميوجلوبين .

ويرتبـــط ألـــ DPG مـــع HbA ($\beta_2\alpha_2$) بقوة أكبر من ارتباطه مـــع HbF ($\alpha_2\gamma_2$) . وفسر نقص محبة هيموجلوبين HbF للارتباط مع أل DPG باستبدال الهستيدين (143) في الوحدة بيتا بالحامض الأميني سيرين المتعادل في الوحدة جاما (المقابلة للوحدة بيتا) .فهذا التغير قلل من عدد نقاط التشابك الأيونية لارتباط أل DPG مع الهيموجلوبين اللاأكسجيني. فيستقبل الهيموجلوبين في الجنين HbF ($\alpha_2\gamma_2$) الأكسجين من هيموجلوبين دم الأم HbA .

والتأقلم في المناطق المرتفعة لنقص الأكسجين عملية فسيولوجية معقدة وتشمل زيادة في عدد كرات الدم الحمراء وزيادة في تركيـــز ألـــ DPG والهيموجلوبين. ويصنع ألـــ DPG داخل كرات الدم الحمراء وهو غير نافذ للغشاء البلازمي. ويعتبر أسرع الاستجابات للتأقلم . ويعمل على زيادة أل P50 أي يقلل من محبة الهيموجلوبين للأكسجين . وبهذا يزيد من كمية الأكسجين المحمولة للأنسجة. ويزيد أيضا تركيز ألـــ DPG في الأشخاص الذين يعانون نقصا في الأكسجين Hypoxia لأسباب مرضية .



رسم (٨,٢١) أ- مقارنة بين هيموجلوبين HbF وهيموجلوبين HbA. هيموجلوبين الجنين HbF أكثر محبة على الارتباط مع الأكسجين من هيموجلوبين الأم HbA بوجود ال DPG. ويبين لماذا يتدفق الأكسجين من دم الأم إلى دم الجنين. ب- مقارنة بين هيموجلوبين الثديات كما في الإنسان العادي Human(يعيش عند مستوى البحر) وآخر وهو اللاما Llama الذي يعيش في مناطق مرتفعه حيث يقل ضغط الأكسجين . والسبب نقص تركيز أل DPG .

طفرات الهيموجلوبين

الطفرات في هيموجلوبين A معروفة البناء , أوجدت فرصا عديدة لدراسة العلاقة بين البناء والوظيفة في البروتينات . وتقريبا تم التعرف علي نصف هذه الطفرات صدفة . والدراسة لأفراد يعانون من إعاقات فسيولوجية مختلفة والمقترن بتقنية بصمة الإصبع أدى إلى اكتشاف هذا العدد من أمراض الهيموجلوبين الجزيئية Molecular Hemoglobinemia وأمكن المقارنة بين هذه الطفرات. وتبين أن 95% منها يعزى إلى استبدال حامض أميني واحد في بروتين الجلوبين. وهكذا مكن من فهم التأثير الفسيولوجي لاستبدال حامض أميني بآخر. فبعد التقطيع والعزل المنظم بالحمل الكهربائي وكروماتوجرافيا الورقة مزدوج الاتجاه , تم اكتشاف ما يقارب من 500 نوع من الهيموجلوبين Variants. فمثلا أحد القطع من هيموجلوبين المنجلة HbS ذات شحنة موجبة مقارنة مع القطعة المقابلة في الهيموجلوبين A . وأن كامل الجزيء HbS ذا صافي شحنة موجبة اكبر بوحدتين .

وتبين من هذه الدراسات أن تلك الطفرات التي تؤدي إلى تغيير في أحد بواقي الأحماض الأمينية المتواجدة على السطح غالبا غير ضارة لغياب دور محدد لهذه الأحماض باستثناء الهيموجلوبين المسبب لمرض الأنيميا المنجلية . فمثلا في الهيموجلوبين E ($_2\alpha$ $_2\delta$) تم استبدال حامض الجلوتاميك رقم 8 للحلزونة B (B8) والذي هو رقم 26 (للوحدة بيتا) بالحامض ليسين. ويعتبر اكثر الطفرات انتشارا (بعد HbS) .فهو منتشر بنسبة 10% في مجتمعات جنوب شرق آسيا لكونه ليس ذا دور فسيولوجي هام سواء في الأفراد متماثلي أو مختلفي الطراز الجيني .

وتلك الطفرات المتواجدة في داخل الجزيء غالبا ما تقلل من ثبات الجزيء. فنواتج تحطم هذه الأنواع تميل للترسب على شكل حبيبات والتي تعرف باسم أجسام هينز Heinz Bodies .وتلتصق أجسام هينز إلى غشاء كرات الدم الحمراء وتزيد من نفاذيتها . وتؤدي إلى تحطم كرات الدم الحمراء .والأفراد الناقلون لهذا المرض غالبا ما يكونون مصابين بفقر الدم Hemolytic Anemia بدرجات متفاوتة .

وفي هيموجلوبين H(Hammersmith) استبدل الفينيل الانين غير القطبي في القطعة CD1 للوحدة بيتا رقم 42 بالحامض سيرين القطبي .وهو من الأحماض المحافظة لأنه يعمل على تثبيت الهيم في جيب الجلوبين . ولكن الاستبدال سهل دخول الماء إلى الجيب وخروج الهيم من موقعه .

وفي هيموجلوبين بريستول Bristol استبدل الفالين غير القطبي بالحامض أسبارتيك القطبي سالب الشحنة والمتواجد في الحلزونة E11 (67) في الوحدة بيتا والذي يغطي جيب الأكسجين .وهذا الاستبدال سهل دخول الماء إلى جيب الهيم . فوجود مجموعات قطبية في حالة اتصال مع الهيم يسهل دخول الماء إلى الجيب . وفي هيموجلوبين بوستن Boston استبدل الهستيدين البعيد E7(58) في الوحدة ألفا بالتيروزين والذي ينتج عنه أيضا زيادة في معدل أكسدة الحديدوز الى الحديديك .

والطفرات المؤدية إلى تكوين الميتهيموجلوبين تتواجد في الأفراد الذين يميل لونهم إلى الزرقة وتعرف ب Cyanosis . والسبب وجود نسبة كبيرة من الهيموجلوبين اللاأكسجيني في الشرايين. ومعظم هذه الأنواع من الهيموجلوبين ذات ثابت هيل يقل عن 2 .وهذا يدل على نقص حاد في الارتباط التعاوني . ولهذا فان الأفراد متماثلي الطراز الجيني لمثل هذا النوع من الطفرات غالبا غير موجودين لعدم المقدرة على توفير متطلبات استمرار الحياة.

والطفرات في مواقع التماس بين وحدات البناء الفا1 –بيتا 2 معظمها تؤدي إلى زيادة في محبة الهيموجلوبين للأكسجين وبالتالي نقص الأكسجين المنقول إلـــى الأنسجـــة. ويتـــــم التعويض عن ذلك بزيادة عدد كرات الدم الحمراء Polycythemia مما يعطي الفرد اللون الوردي .

نقل الأكسجين في الكائنات الأخرى

والكائنات الحية الصغيرة لا تحتاج إلى ناقل للأكسجين لأن ذوبان الأكسجين في الماء وانتشاره يكفي حاجة الكائن الحي . أما تلك التي يزيد حجمها عن ملليمتر واحد يصبح الانتشار التلقائي غير كاف لتوفير الحاجة . ويتطلب تطور الكائنات الحية الكبيرة نسبيا مثل الانيليدات Annelids ومنها دودة الأرض جهازا دوريا لنقل وتوزيع الأكسجين بكفاءة (وكذلك المواد الغذائية) . ودم مثل هذه الكائنات يحتوي على بروتين ناقل للأكسجين ويحمل كمية كافية من الأكسجين تكفي لأغراض التنفس. والعديد من اللافقاريات تملك نظاما لنقل الأكسجين مؤسســا علـــى الهيموجلوبيـــن. وسمكـــة الثلج في منطقة القطب الجنوبـــي Antarchtic Icefish هـــي الحيوان الفقاري البالغ الوحيد الذي لا يحتوي على الهيموجلوبين. وهي ذات دم عديم اللون وقادرة على الحياة لقلة حاجتها إلـــى الأكسجين ولزيادة ذوبان الأكسجين مع تدني درجة الحرارة في الوسط الطبيعي لهذه الأسماك. والكائنات الأخرى تتبع أحد نوعين من البدائل من البروتينات – الناقلة للأكسجين وهي:

1. الهوموسيانين Hemocyanin. بروتين عديم اللون ويحتوي على النحاس. ويصبح ذا لون أزرق عند ارتباطه مع الأكسجين.
2. الهيمواريثرين Hemoerythrin. بروتين عديم اللون ويحتوي على الحديد غير الهيمي. ويصبح ذا لون نبيذي عند ارتباطه مع الأكسجين.

المراجـــــع

بطاينة , باير سليمان , سلسلة علم الكيمياء الحيوية " (2002)عمليات حسابية ومفاهيم أساسية " دار وائل للنشر, عمان , الأردن .

Arms, Karen and Pamela s. Camp (1982 Biology, 2^{nd} ed. Saunders College Publishing, New York.

Becker, Wayne M.; and David W. Deamer, (1991) The World of the Cell. The Benjamin / Cummings Publishing company, Inc. New York.

Bohinsky, Robert C. (1987) Modern Concepts in Biochemistry, 5^{th} ed. Allyn and Bacon, Inc. London

Campbell, Neil A. (1977) Biology, 4^{th} ed. The Benjamin / Cummings Publishing Company, Inc. New York .

Campbell, Neil. A; J. B. Reece and L. G.Mitchell. Biology, 5^{th} ed (1999) Benjamin/ Cummings, an impreint of Addision Wesley Longman, Inc. California.

Dow, Jocelyn, Gordon Lindsay, and Jim Morrison (1996). Biochemistry : Molecules, Cells, and the Body, Addison – Wesley, New York.

Elliott, William H. and Daphne C. Elliott. (1997) Biochemistry and Molecular Biology Oxford University Press, Oxford.

Freifelder, David (1985) Essentials of Molecular Biology, Jones and Bartlett Publishers, Inc. Boston.

Freifelder, David (1987) Molecular Bilogy 2^{nd} ed. Jones

and Barlett Publishers, Inc. Boston.

Jefferson, John R. Student Guide and Workbook to Accompany Biochemistry and Molecular Biology by Elliot and Elliot Oxford University.

Kilgour, Gordon L. (1981) Fundamentals of Biochemistry, D. Van Nostrand company, New York.

Karp,Gerald (1999, 2002). Cell and molecular Biology 2nd ed and 3rd ed. , John Willey and Sons, Inc. New York.

Lehninger, Albert L. (1975) Biochemistry 2nd ed. Worth publishers. Inc. New York.

Lehninger, Albert L. (1987) Principles of Biochemistry, 2nd ed. Worth Publishers, New York.

Lehninger, Albert L., David L. Nelson, and Michael M. Cox, (1997,2001) Principles of Biochemistry, 2nd ed and 3rd ed . Worth Publishers, New York.

Lodish, Harvery, David Baltimore, Arnold Berk, S. Lawrence Zipursky, Paul Matsudaira, and James Darnell (1995 ,2001) Molecular Cell Biology, 3rd ed and 4th ed. . Scientific American Books An Imprint of W. H. Freeman and Company, New York.

Martin, David W., Peter A. Mayes, Victor W. Rodwell, and Daryl K. Granner (1985) Harper's Reviesw of Biochemistry, 12th ed. Lange medical Publications, California.

Mathews, Chritopher K. and K. E. Van Holde (1996) Biochemistry. 2nd ed. The Benjamin / Cummings Publishing Company, Inc. New York.

McGilvery, Robert W. and Gerald W. Goldstein, (1983) Biochemistry : A Functional Approach. 3rd ed. W. B. Saunders Company, London.

Orten, James M. and Otto W. Neuhaus (1982) Human Biochemistry, 10th ed. The C. V. Mosby Company, London.

Plummer, David. T. (1978 and 1987) An Introduction to Practical Biochemistry, 2nd and 3rd ed. McGraw – Hill Book Company, London.

Page, David S. (1981) Principles of Biological Chemistry, 2nd ed. Willard Grant Press, Boston.

Pratt ,C.W. and K. Cornely (2004) , Essential Biochemistry , John Willy & Son, Inc. New York . USA .

Rawn, J. David (1983) Biochemistry, Harper and Row, Publishers, New York.

Robyt, John F. and Bernard J. White (1987) Biochemical Techniques: Theory and Practice. Brooks / Cole Publishing Company, California.

Segel, Irwin H. (1976) Biochemical Calculations: How to Solve Mathematical Problem in General Biochemistry, 2nd ed. John Willey and Sons, Inc. New York.

Smith, Emil L., Robert L. Hill, I. Robert Lehman, Robert J. Lefkowitz, Philip Handler and Abraham White (1983) Principles of Biochemistry: General Aspects, 7th ed. MeGraw – Hill Book Company, London.

Smith, Emil L., Robert L. Hill, I. Robert Lehman, Robert J. Lefkowitz, Philip Handler and Abraham White (1983) Principles of Biochemistry: Mammalian Biochemistry, 7th ed. MeGraw – Hill Book Company, London.

Solomn, Eldra Pearl, Linda R. Berg, Diana W. Martin and Claude Villee (1996) Biology 4th ed. Saunders College Publishing, New York.

Starr, Cecie, and Ralph Taggart (1987) Biology: The Unity and Diversity of Life 4th ed. Wadsworth Publishing Company, California.

Stryer, Lubert (1995, 2001) Biochemistry, 4th ed and 5th ed. . W. H. Freeman and Company, New York.

Thorpe, Neal O., (1984) Cell Biology, John Wiley and Sons, Inc. New York.

Tietz, Norbert W. Editor (1976) Fundamentals of clinical Chemistry 2nd ed. W. B. Saunders Company, London.

Voet, Donald and Judith G. Voet, (1995) Solution Manual to Accompany Biochemistry. 2nd ed. John Wiley and Sons, Inc. New York. USA.

Voet, Donald and Jdith G. Voet, (1995 & 2004) Biochemistry, 2nd ed. And 3rd .John Wiley and Sons, Inc. New York. USA.

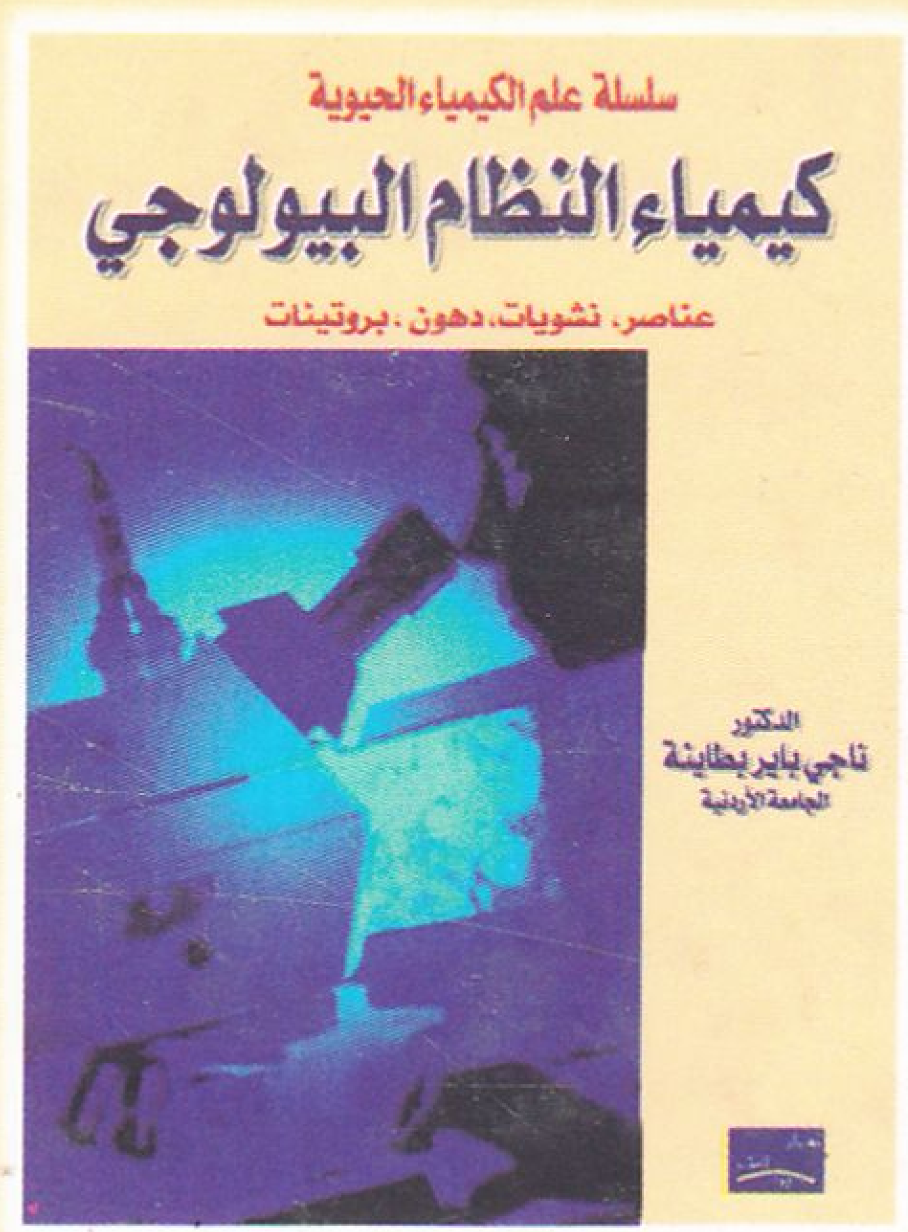
Zubay, Geoffery. Biochemistry, (1993) Volume I. Energy, Cells, and Catalysis. 3rd ed., Wm. C. Brown Publishers, Oxford.

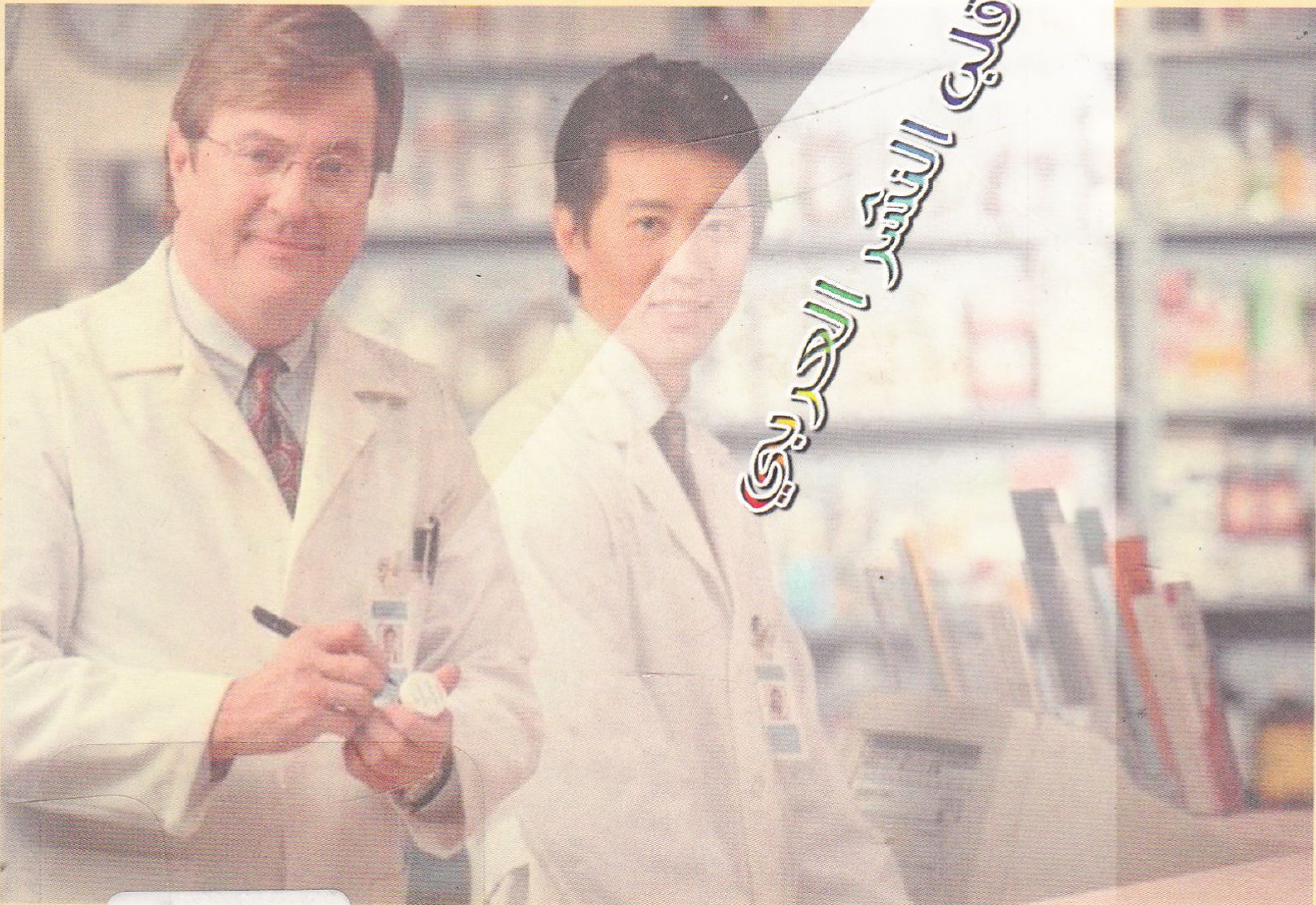
Zubay, Geoffery. Biochemistry, (1993) Volume II. Catabolism and Biosynthesis. 3rd ed., Wm. C. Brown Publishers, Oxford.

Zubay, Geoffery. Biochemistry, (1993) Volume III. Genetics and Physiology. 3rd ed., Wm. C. Brown Publishers, Oxford.

Zubay, Geoffery. Instructor's Manual to Accompany Biochemistry (1995) 3dh ed. Wm. C. Brown Publishers, Oxford.

Zubay, Geoffery. Student Solution Guide; Biochemistry







المتخصصون في الكتاب الجامعي ...

دار زهران للن...ع

تلفاكس : ٥٣٣١٢٨٩ -٦-٩٦٢+ ص...

E-mail ...b.com www.darzahran.net